



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0032810

(43) 공개일자 2007년03월22일

(21) 출원번호 10-2007-7003207

(22) 출원일자 2007년02월09일

심사청구일자 없음

변역문 제출일자 2007년02월09일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/002678

(87) 국제공개번호 WO 2006/005918

국제출원일자 2005년07월07일

국제공개일자 2006년01월19일

(30) 우선권주장 0415367.2 2004년07월09일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제

(72) 발명자 패스 마틴  
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 엘더레이 파크아스트라제네  
카 알 앤 디 엘더레이

(74) 대리인 김성기  
김진희

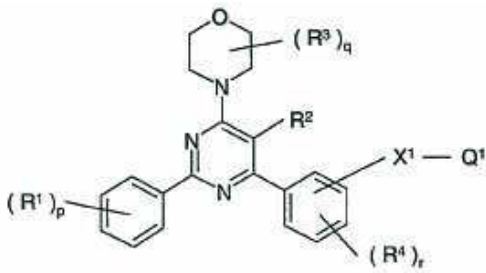
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 포스포티딜이노시톨 (P I) 3-키나제 저해제로서의 2, 4, 6-삼치환 피리미딘 및 암 치료에서  
의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 약학 조성물, 및 인간과 같은 온혈 동물에서 항-증식 효과의 생성에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



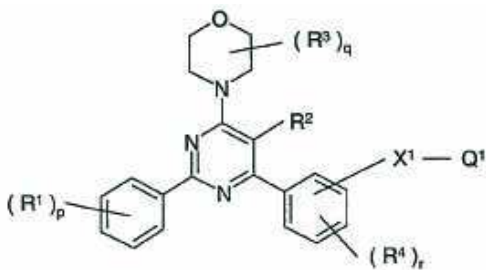
[식 중, 각각의  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 상세한 설명에 정의된 의미를 갖는다]

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그 (pro-drug):

화학식 I



식 중,

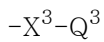
$p$ 는 1, 2 또는 3이며;

각각의  $R^1$ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:

$Q^2-X^2-$

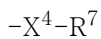
(여기서,  $X^2$ 는 직접 결합이거나 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>), CO, CH(OR<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, N(R<sup>5</sup>)CON(R<sup>5</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> 및 N(R<sup>5</sup>)C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택되며, R<sup>5</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며, Q<sup>2</sup>는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이거나, (R<sup>1</sup>)<sub>p</sub>는 (1-3C)알킬렌디옥시임)으로부터 선택되며,

$R^1$  치환체 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 선택적으로 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:

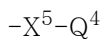


(여기서,  $X^3$ 은 직접 결합이거나 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^6)$ , CO,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $N(R^6)CO$ ,  $N(R^6)CON(R^6)$ ,  $SO_2N(R^6)$ ,  $N(R^6)SO_2$ ,  $C(R^6)_2O$ ,  $C(R^6)_2S$  및  $C(R^6)_2N(R^6)$ 으로부터 선택되며,  $R^6$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^3$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택된 치환체를 지니고,

$R^1$  상의 치환체 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 치환체를 지니며, 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알킬닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택됨)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^4$ 는 직접 결합이거나 O 및  $N(R^8)$ 로부터 선택되며,  $R^8$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^7$ 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬 또는 N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^5$ 는 직접 결합이거나 O, CO 및  $N(R^9)$ 로부터 선택되며,  $R^9$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^4$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니는 임)의 기로부터 선택되고,

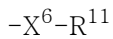
$R^1$  상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

$R^1$  치환체 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^{10})$ , CO,  $CH(OR^{10})$ ,  $CON(R^{10})$ ,  $N(R^{10})CO$ ,  $N(R^{10})CON(R^{10})$ ,  $SO_2N(R^{10})$ ,  $N(R^{10})SO_2$ ,  $CH=CH$  및  $C\equiv C$  (여기서,  $R^{10}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리되며;

$R^2$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

각각의  $R^3$  기는 동일하거나 상이할 수 있고, (1-8C)알킬 또는 하기 식:



(여기서,  $X^6$ 은 직접 결합이거나 O 및 N( $R^{12}$ )로부터 선택되며,  $R^{12}$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{11}$ 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬임)의 기이며;

r은 0, 1 또는 2이며;

각각의  $R^4$  기는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되며;

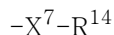
$X^1$ 은 CO, N( $R^{13}$ )CO, CON( $R^{13}$ ), N( $R^{13}$ )CON( $R^{13}$ ), N( $R^{13}$ )COC( $R^{13}$ )<sub>2</sub>O, N( $R^{13}$ )COC( $R^{13}$ )<sub>2</sub>S, N( $R^{13}$ )COC( $R^{13}$ )<sub>2</sub>N( $R^{13}$ ) 및 N( $R^{13}$ )COC( $R^{13}$ )<sub>2</sub>N( $R^{13}$ )CO (여기서,  $R^{13}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되며;

$Q^1$ 은 수소, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술포닐-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, (1-6C)알칸술포닐아미노-(1-6C)알킬 또는 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

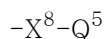
$Q^1$  기 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기는 선택적으로 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N-(1-6C)알킬술포닐, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되는 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 동일하거나 상이할 수 있는, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-

6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술폰아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술폰아미노로부터 선택되거나, 또는 하기 식:



(여기서,  $X^7$ 은 직접 결합이거나 O 및 N( $R^{15}$ )로부터 선택되며,  $R^{15}$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{14}$ 는 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^8$ 은 직접 결합이거나 O, CO 및 N( $R^{17}$ )로부터 선택되며,  $R^{17}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^5$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님)임)의 기로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^{16})$ ,  $N(R^{16})CO$ ,  $CON(R^{16})$ ,  $N(R^{16})CON(R^{16})$ , CO,  $CH(OR^{16})$ ,  $N(R^{16})SO_2$ ,  $SO_2N(R^{16})$ ,  $CH=CH$  및  $C\equiv C$  (여기서,  $R^{16}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리된다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,

p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소 또는 메틸이며;

q는 0이거나 q는 1이고  $R^3$  기는 메틸이며;

r은 0이거나 r은 1이고  $R^4$  기는 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

$X^1$ 은 CO,  $NHCO$ ,  $N(Me)CO$ ,  $CONH$ ,  $CON(Me)$ ,  $NHCONH$ ,  $NHCOCH_2O$ ,  $NHCOCH_2NH$  및  $NHCOCH_2NHCO$ 로부터 선택되며;

$Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 알릴, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 3-시아노프로필, 1-시아노-1-메틸에틸, 4-시아노부틸, 5-시아노펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-에틸아미노프로필, 4-에틸아미노부틸, 5-에틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸, 5-디메틸아미노펜틸

틸, 디에틸아미노메틸, 2-디에틸아미노에틸, 3-디에틸아미노프로필, 4-디에틸아미노부틸, 5-디에틸아미노펜틸, 2-메틸술폰에틸 또는 아세트아미도메틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 옥사졸릴메틸, 이속사졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 테트라졸릴메틸, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피라지닐메틸, 2-피라지닐에틸, 피리다지닐메틸, 2-피리다지닐에틸, 피리미디닐메틸, 2-피리미디닐에틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로푸라닐메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 1,3-디옥솔라닐메틸, 1,4-디옥사닐메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸 또는 호모피페라지닐메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 아미노, 시아노, 카르바모일, 메톡시, 에톡시, 메틸술폰, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니며,  $Q^1$  기 내의 임의의 그러한 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피페리디닐메틸 및 피페라지닐메틸로부터 선택되는 치환체를 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

### 청구항 3.

제1항에 있어서,

p는 1이며,  $R^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하고 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하며;

$X^1$ 은  $NHCO$ 이며;

$Q^1$ 은 메틸, 아미노메틸, 2-아미노프로필, 2-아미노-2-메틸프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸 또는 5-디메틸아미노펜틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 티아졸-5-일, 티엔-3-일메틸, 이미다졸-1-일메틸, 1,2,4-티아디아졸-3-일메틸, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 3-피롤린-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 모르폴린-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 이소인돌린-1-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 피페리딘-4-일옥시메틸, 피페라진-1-일메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 아미노, 메틸, 메틸아미노 및 아미노메틸로부터 선택되는 치환체를 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

#### 청구항 4.

제1항에 있어서,

p는 1이며,  $R^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하고 히드록시, 아세트아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며,  $R^4$  기는 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

$X^1$ 은  $NHCO$ ,  $N(Me)CO$ ,  $CONH$  또는  $CON(Me)$ 이며;

$Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 4-디메틸아미노부틸, 2-메틸술폰에틸 또는 아세트아미도메틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 피라졸-3-일, 티아졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 테트라졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 티엔-3-일메틸, 옥사졸-4-일메틸, 이속사졸-3-일메틸, 이속사졸-4-일메틸, 이미다졸-1-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 2-이미다졸-1-일메틸, 2-이미다졸-2-일메틸, 2-이미다졸-4-일메틸, 피라졸-1-일메틸, 피라졸-3-일메틸, 1,2,3-트리아졸-1-일메틸, 1,2,3-트리아졸-4-일메틸, 1,2,4-옥사디아졸-3-일메틸, 1,2,3-티아디아졸-3-일메틸, 테트라졸-1-일메틸, 테트라졸-5-일메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 2-피리딘-2-일메틸, 2-피리딘-3-일메틸, 2-피리딘-4-일메틸, 피라진-2-일메틸, 2-피라진-2-일메틸, 피리다진-4-일메틸, 2-피리다진-4-일메틸, 피리미딘-2-일메틸, 피리미딘-4-일메틸, 2-피리미딘-2-일메틸, 2-피리미딘-4-일메틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 아제티딘-2-일, 3-피롤린-2-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 모르폴리노, 모르폴린-2-일, 피페리디노, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 이소인돌린-1-일, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일메틸, 1,3-디옥솔란-2-일메틸, 1,4-디옥산-2-일메틸, 피롤리딘-2-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 피페리딘-4-일옥시메틸, 피페라진-1-일메틸 또는 2-(피페라진-1-일)에틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 카르바모일, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 메틸아미노, 디메틸아미노, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸 및 1-메틸피페리딘-4-일메틸로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

## 청구항 5.

제1항에 있어서,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 NHCO 또는 N(Me)CO이며;

Q<sup>1</sup>은 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 아세트아미도메틸, 3-아미노메틸페닐, 4-아미노메틸페닐, 5-메틸이속사졸-3-일, 1-메틸피라졸-3-일, 1H-1,2,3-트리아졸-5-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 2-이미다졸-1-일에틸, 2-이미다졸-2-일에틸, 3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일메틸, 1H-테트라졸-5-일메틸, 2-피리딘-3-일에틸, 2-피리다진-4-일에틸, 아제티딘-2-일, 3-피롤린-2-일, N-메틸피롤리딘-2-일, 4-히드록시피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일옥시메틸 또는 피페라진-1-일메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

## 청구항 6.

제1항에 있어서,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 CONH 또는 CON(Me)이며;

Q<sup>1</sup>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 1-시아노-1-메틸에틸, 2-시아노에틸, 5-시아노헵틸, 2-아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸, 4-디메틸아미노부틸, 2-메틸술폰에틸, 3-메톡시카르보닐프로필, 카르바모일메틸, 1-카르바모일에틸, 2-카르바모일에틸, N-메틸카르바모일메틸, N-이소프로필 카르바모일메틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 피발로일메틸, 4-아미노메틸페닐, 4-아미노벤질, 시클로프로필, 시클로부

틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 티엔-3-일메틸, 옥사졸-4-일메틸, 5-메틸이속사졸-3-일메틸, 이속사졸-4-일메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-이미다졸-2-일메틸, 2-(1H-이미다졸-1-일)에틸, 2-(1H-이미다졸-2-일)에틸, 2-(1H-이미다졸-4-일)에틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 2-피리딘-2-일메틸, 2-피리딘-3-일메틸, 2-피리딘-4-일메틸, 피라진-2-일메틸, 5-메틸피라진-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일메틸, 1,3-디옥솔란-2-일메틸 또는 1,4-디옥산-2-일메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

## 청구항 7.

제1항에 있어서,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 O이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 CO이며;

Q<sup>1</sup>은 2-카르바모일피롤리딘-1-일, 2-메톡시메틸피롤리딘-1-일, 4-아미노피페리딘-1-일, 4-아미노메틸피페리딘-1-일, 3-시아노메틸피페리딘-1-일, 3-옥소피페라진-1-일, 4-(1-메틸피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일 또는 5-옥소-1,4-디아제판-1-일인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

## 청구항 8.

제1항에 있어서,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 O이며;

r은 O이며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 NHCO이며;

$Q^1$ 은 3-아미노메틸페닐, 4-아미노메틸페닐, 2-아미노시클로펜트-1-일, 4-아미노시클로헥스-1-일, 3-아미노시클로헥스-1-일메틸, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 또는 피페리딘-4-일옥시메틸인 것인

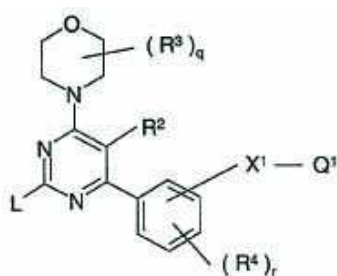
화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그.

## 청구항 9.

제1항에 따른 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 제조 방법으로서,

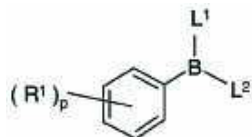
(a) 하기 화학식 II의 피리미딘과 하기 화학식 III의 유기붕소 시약의 반응;

화학식 II



(여기서, L은 치환가능한 기이며,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호되는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

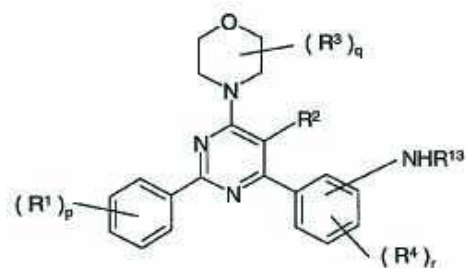
화학식 III



(여기서, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 적합한 리간드이고,  $p$  및  $R^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

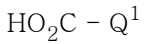
(b)  $X^1$ 이  $N(R^{13})CO$ 인 화학식 I의 화합물의 제조에 있어서, 하기 화학식 IV의 아민의, 하기 화학식 V의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응;

화학식 IV



(여기서,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$ ,  $R^4$  및  $R^{13}$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

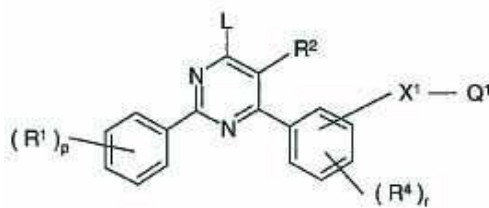
화학식 V



(여기서,  $\text{Q}^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

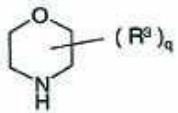
(c) 하기 화학식 VI의 피리미딘과 하기 화학식 VII의 모르폴린의 반응;

화학식 VI



(여기서,  $L$ 은 치환가능한 기이며,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

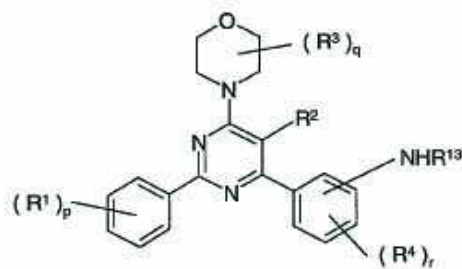
화학식 VII



(여기서,  $q$  및  $R^3$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

(d)  $X^1$ 이  $\text{N}(\text{R}^{13})\text{CON}(\text{R}^{13})$ 인 화학식 I의 화합물의 제조에 있어서, 포스젠 또는 그의 화학적 등가체와, 하기 화학식 IV의 아민 및 하기 화학식 VIII의 아민의 커플링 반응;

화학식 IV



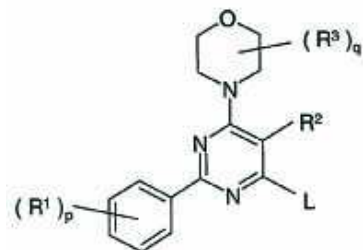
화학식 VIII



(여기서,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

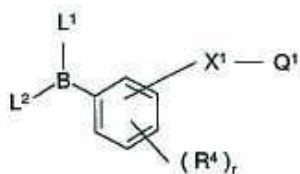
(e) 하기 화학식 XIV의 피리미딘과 하기 화학식 XV의 유기붕소 시약의 반응;

화학식 XIV



(여기서, L은 치환가능한 기이며,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$  및  $R^3$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

화학식 XV



(여기서, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 적합한 리간드이고,  $r$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

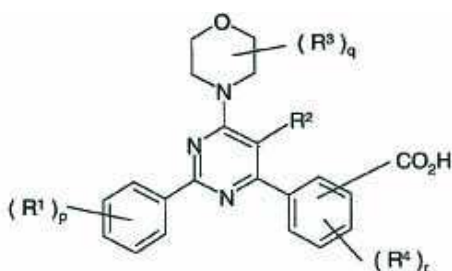
(f)  $X^1$ 이  $CON(R^{13})$ 인 화합물의 제조에 있어서, 하기 화학식 VIII의 아민의, 하기 화학식 XVI의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응; 또는

화학식 VIII



(여기서,  $R^{13}$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

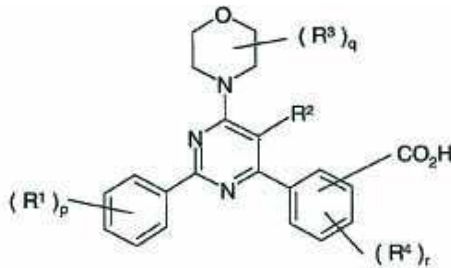
화학식 XVI



(여기서,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$  및  $R^4$ 는 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

(g)  $X^1$ 이 CO이며  $Q^1$ 이 N-결합된 헤테로시클릴기인 화합물의 제조에 있어서, N-함유 복소환식 화합물(여기서, 필요할 경우 작용기는 보호됨)의, 하기 화학식 XVI의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응

화학식 XVI



(여기서,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$  및  $R^4$ 는 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 제1항에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 제거된다)

을 포함하며;

화학식 I의 피리미딘 유도체의 약학적으로 허용가능한 염이 필요할 때, 그 염은 상기 피리미딘 유도체와 적합한 산의 반응에 의해 얻어질 수 있으며;

화학식 I의 피리미딘 유도체의 약학적으로 허용가능한 프로드러그가 필요할 때, 그 프로드러그는 통상적인 절차를 사용하여 얻어질 수 있는 것인

제조 방법.

## 청구항 10.

약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 제1항에 따른 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 11.

인간과 같은 온혈 동물에서 항-증식 효과의 생성에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항에 따른 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도.

## 청구항 12.

항-증식 효과 생성의 치료가 필요한 인간과 같은 온혈 동물에서 항-증식 효과를 생성하는 방법으로서,

상기 동물에게 유효량의 제1항에 따른 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

명세서

## 기술분야

본 발명은 소정의 신규한 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그 (pro-drug)에 관한 것으로서, 이는 항종양 활성을 보유하며, 따라서 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 유용하다. 또한, 본 발명은 이 피리미딘 유도체의 제조 방법, 그를 함유하는 약학 조성물 및 치료 방법, 예를 들어 인간과 같은 온혈 동물에서 항증식 효과를 생성하는 데에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

세포 증식성 질환, 예를 들어 암 및 건선에 있어서의 다수의 현재의 치료 섭생법에서는 DNA 합성을 저해하는 화합물이 이용된다. 그러한 화합물은 일반적으로 세포에 대하여 독성을 가지지만, 급속하게 분열하는 세포, 예를 들어 종양 세포에 대한 그의 독성 효과가 유익할 수 있다. DNA 합성의 저해 이외의 기작에 의해 작용하는 항종양제에 대한 대안적인 접근법은 증강된 작용 선택성을 나타낼 잠재성이 있다.

최근 들어, 세포는 그의 DNA의 일부가, 활성화시 악성 종양 세포의 형성을 유발하는 유전자인 종양 형성 유전자 (oncogene)로 변환되는 것에 의해 암성(cancerous)으로 될 수 있는 것으로 밝혀졌다 (문헌[Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91]). 그러한 여러 종양 형성 유전자는 성장 인자의 수용체인 펩티드의 생성을 일으킨다. 성장 인자 수용체 복합체의 활성화는 그 후의 세포 증식의 증가를 유발한다. 예를 들어, 여러 종양 형성 유전자는 티로신 키나제 효소를 코딩하며 소정의 성장 인자 수용체는 또한 티로신 키나제 효소인 것으로 공지되어 있다 (문헌[Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443]; 문헌[Larsen et al., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13]). 확인될 수 있는 제1 군의 티로신 키나제는 그러한 바이러스 종양 형성 유전자, 예를 들어 pp60<sup>v-Src</sup> 티로신 키나제 (달리, v-Src로 공지됨), 및 정상 세포에 있어서의 상응하는 티로신 키나제, 예를 들어, pp60<sup>c-Src</sup> 티로신 키나제 (달리, c-Src로 공지됨)로부터 유래하였다.

수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 개시하는 생화학적 신호의 전달에 중요하다. 상기 키나제는 큰 효소로서, 세포막에 걸치며 (span), 성장 인자, 예를 들어, 표피 성장 인자 (epidermal growth factor, EGF)의 세포외 결합 도메인과, 단백질 중의 티로신 아미노산을 인산화하는 키나제로서 기능함으로써 세포 증식에 영향을 미치는 세포내 부분을 보유한다. 상이한 수용체 티로신 키나제에 결합하는 성장 인자 패밀리에 기초하여 다양한 클래스의 수용체 티로신 키나제가 공지되어 있다 (문헌[Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73]). 이 분류는 수용체 티로신 키나제의 EGF 패밀리를, 예를 들어, EGF, TGF $\alpha$ , Neu 및 erbB 수용체들을 포함하는 클래스 (class) I 수용체 티로신 키나제를 포함한다.

또한, 소정의 티로신 키나제는, 세포 내에 위치하고 생화학적 신호, 예를 들어, 종양 세포의 운동, 파종 (dissemination) 및 침습과, 그 후의 전이성 종양 성장에 영향을 미치는 신호의 전달에 연루되어 있는 비-수용체 티로신 키나제의 클래스에 속하는 것으로 공지되어 있다. Src, Lyn, Fyn 및 Yes 티로신 키나제와 같은 Src 패밀리를 비롯한 다양한 클래스의 비-수용체 티로신 키나제가 공지되어 있다.

또한, 소정의 키나제는, 세포 내에, 그리고 티로신 키나제 활성화의 하류에 위치하고 생화학적 신호, 예를 들어, 종양 세포 성장에 영향을 미치는 신호의 전달에 연루되어 있는 세린/트레오닌 키나제류에 속하는 것으로 공지되어 있다. 그러한 세린/트레오닌 신호 전달 경로는, Raf-MEK-ERK 캐스캐이드 (cascade) 및 PI3K의 하류의 것, 예를 들어, PI3K-I, AKT 및 mTOR을 포함한다 (문헌[B1ume-Jensen and Hunter, Nature, 2001, 411, 355]).

또한, 소정의 기타 키나제는, 세포 내에 위치하고, 생화학적 신호, 예를 들어, 종양 세포의 성장 및 침습에 영향을 미치는 신호의 전달에도 연루되어 있는 지질 키나제의 클래스에 속하는 것으로 공지되어 있다. 대안적으로는 포스포티딜이노시톨-3-키나제 패밀리로 공지되어 있는 포스포이노시티드 3-키나제 (이하, PI3K라는 약어를 사용함)를 비롯한 다양한 클래스의 지질 키나제가 공지되어 있다.

현재, 종양 형성 유전자 및 종양 억제 유전자의 조절 붕괴 (deregulation)는 예를 들어 세포 증식 증가 또는 세포 생존 증가에 의해 악성 종양의 형성에 기여하는 것으로 잘 이해되고 있다. 또한, 현재 PI3K 패밀리에 의해 매개되는 신호 전달 경로가 증식 및 생존을 포함하는 다수의 세포 과정에서 중추적인 역할을 하며, 이들 경로의 조절 붕괴는 광범위한 인간의 암 및 기타 질환의 원인 인자인 것으로 공지되어 있다 (문헌[Katso et al, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617] 및 문헌[Foster et al, J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040]).

PI3K 패밀리의 지질 키나제는 포스파티딜이노시톨 (이하, PI라는 약어를 사용함)의 이노시톨 고리의 3-위치를 인산화하는 효소군이다. 생리학적 기질 특이성에 따라 분류되는 PI3K 효소의 세 가지 주요 군이 공지되어 있다 (문헌 [Vanhaesebroeck et al, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267]). 클래스 III PI3K 효소는 PI만을 인산화한다. 이와는 대조적으로, 클래스 II PI3K 효소는 PI 및 PI 4-포스페이트 [이하, PI(4)P라는 약어를 사용함] 둘 모두를 인산화한다. 클래스 I PI3K 효소는, 단지 PI(4,5)P2가 생리학적 세포 기질인 것으로 여겨지지만, PI, PI(4)P 및 PI 4,5-비스포스페이트 [이하, PI(4,5)P2라는 약어를 사용함]를 인산화한다. PI(4,5)P2의 인산화에 의해 지질 제2 메신저 (messenger) PI 3,4,5-트리포스페이트 [이하, PI(3,4,5)P3이라는 약어를 사용함]가 생성된다. 이 슈퍼패밀리의 보다 멀리 연관된 구성원으로는 단백질 기질 내에서 세린/트레오닌 잔기를 인산화하는 mTOR 및 DNA-의존성 키나제와 같은 클래스 IV 키나제가 있다. 이러한 지질 키나제 중 가장 많이 연구되고 이해된 것은 클래스 I PI3K 효소이다.

클래스 I PI3K은 p110 촉매 서브유닛 및 조절 서브유닛으로 구성된 헤테로이량체이며, 이 패밀리는 조절 파트너 (partner) 및 조절 기작을 기초로 하여 클래스 Ia 및 클래스 Ib로 추가로 나뉘어진다. 클래스 Ia 효소는 5개의 특유한 조절 서브유닛 (p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  및 p55 $\gamma$ )과 이량체화되는 3개의 특유한 촉매 서브유닛 (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  및 p110 $\delta$ )로 구성되며, 모든 촉매 서브유닛은 모든 조절 서브유닛과 상호작용하여 다양한 헤테로이량체를 형성할 수 있다. 클래스 Ia PI3K는 일반적으로 조절 서브유닛 SH2 도메인과, 활성화된 수용체 또는 어댑터 (adaptor) 단백질, 예를 들어 IRS-1의 특이성 포스포-티로신 잔기와의 상호작용을 통하여 수용체 티로신 키나제의 성장 인자-자극에 반응하여 활성화된다. p110 $\alpha$  및 p110 $\beta$  둘 모두는 모든 세포 유형에서 항시적으로 (constitutively) 발현되며, 반면, p110 $\delta$  발현은 백혈구 집단 및 몇몇 상피 세포에 보다 더 제한된다. 이와는 대조적으로, 단일 클래스 Ib 효소는 p101 조절 서브유닛과 상호작용하는 p110 $\gamma$  촉매 서브유닛으로 구성된다. 또한, 클래스 Ib 효소는 G-단백질 커플링된 수용체 (G-protein coupled receptor, GPCR) 시스템에 반응하여 활성화되며, 그의 발현은 백혈구에 한정되는 것으로 보인다.

현재, 클래스 Ia PI3K 효소가 매우 다양한 인간의 암에 있어서의 종양 발생 (tumorigenesis)에 직접적으로 또는 간접적으로 기여한다는 점을 입증하는 상당한 증거가 존재한다 (문헌 [Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501]). 예를 들어, p110 $\alpha$  서브유닛이 몇몇 종양, 예를 들어, 난소의 종양 (문헌 [Shayesteh et al, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102]) 및 자궁 경부 종양 (문헌 [Ma et al, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744])에서 증폭된다. 보다 최근에는, p110 $\alpha$ 의 촉매 부위 내의 활성화 돌연변이가 결장직장 영역의 종양 및 유방과 폐의 종양과 같은 다양한 다른 종양과 결부되어 있다 (문헌 [Samuels et al, Science, 2004, 304, 554]). 또한 p85 $\alpha$ 에서의 종양 관련 돌연변이도 난소암 및 결장암과 같은 암에서 확인되었다 (문헌 [Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429]). 직접적인 영향 외에도, 클래스 Ia PI3K의 활성화는, 예를 들어, 수용체 티로신 키나제, GPCR 시스템 또는 인테그린의 리간드-의존성 또는 리간드-독립성 활성화에 의해 신호 전달 경로에서 상류에서 일어나는 종양 발생 사건에 기여하는 것으로 여겨지고 있다 (문헌 [Vara et al, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204]). 그러한 상류 신호 전달 경로의 예는 PI3K-매개된 경로의 활성화에 이르는 다양한 종양에서의 수용체 티로신 키나제 Erb2의 과다 발현 (문헌 [Harari et al, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114]) 및 종양 형성 유전자 Ras의 과다 발현 (문헌 [Kauffmann-Zeh et al, Nature, 1997, 385, 544-548])을 포함한다. 또한, 클래스 Ia PI3K은 다양한 하류 신호 전달 사건에 의해 야기되는 종양 발생에 간접적으로 기여할 수도 있다. 예를 들어, PI(3,4,5)P3이 PI(4,5)P2로 다시 전환되는 것을 촉매하는 PTEN 종양 저해 포스파타제의 손실은 PI(3,4,5)P3의 PI3K-매개된 생성의 조절 붕괴를 통하여 매우 광범위한 종양과 결부된다 (문헌 [Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41]). 또한, 다른 PI3K-매개된 신호 전달 사건의 영향의 증대는 예를 들어 Akt의 활성화에 의해 다양한 암에 기여하는 것으로 여겨진다 (문헌 [Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395]).

종양 세포에서의 증식 및 생존 신호 전달의 매개에 있어서의 역할 외에도, 클래스 Ia PI3K 효소는 또한 종양-결부된 기질 세포 (stromal cell)에서 그의 기능을 통하여 종양 발생에 기여할 것이라는 우수한 증거가 또한 존재한다. 예를 들어, PI3K 신호 전달은 혈관 신생 유발 전구 인자 (pro-angiogenic factors), 예를 들어 VEGF에 반응하여 내피 세포에서의 혈관 신생 사건의 매개에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (문헌 [Abid et al, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2004, 24, 294-300]). 또한, 클래스 I PI3K 효소는 운동 및 이동에도 연루되어 있기 때문에 (문헌 [Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19]), PI3K 저해제는 종양 세포의 침습 및 전이의 저해를 통하여 치료 효과를 제공하여야 한다.

또한, 클래스 I PI3K 효소는 면역 세포의 조절에서 중요한 역할을 하는데, PI3K 활성화는 염증 세포의 프로-종양 발생 효과 (pro-tumorigenic effects)에 기여한다 (문헌 [Coussens and Werb, Nature. 2002, 420, 860-867]).

이러한 발견들은 클래스 I PI3K 효소의 약리학적 저해제가 고형 종양, 예를 들어, 암종 및 육종과 백혈병 및 림프성 악성 종양을 포함하는 다양한 형태의 암 질환의 치료에 있어서 치료적으로 가치가 있어야 한다는 것을 시사하고 있다. 특히, 클래스 I PI3K 효소의 저해제는, 예를 들어, 유방암, 결장직장암, 폐암 (소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함

함) 및 전립선암의 치료에 있어서, 그리고 담관암, 골암, 방광암, 두경부암, 신장암, 간암, 위장관 조직의 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 자궁 경부 및 외음부의 암, 및 백혈병 (ALL 및 CML을 포함함), 다발성 골수종 및 림프종의 치료에 있어서 치료적으로 가치가 있어야 한다.

일반적으로, 연구자들은 PI3K 효소 패밀리의 생리학적 및 병리학적 역할을 PI3K 저해제인 LY294002 및 워트마닌(wortmannin)을 사용하여 조사하였다. 상기 화합물의 사용이 세포 사건에서의 PI3K의 역할을 암시할 수 있지만, 상기 화합물은 PI3K 패밀리의 구성원의 개개의 역할의 정밀 분석(dissection)을 허용하도록 PI3K 패밀리 내에서 충분히 선택적이지 못하다. 이러한 이유로, 보다 강력하며 선택적인 약학적 PI3K 저해제가 PI3K 기능의 보다 완전한 이해의 허용 및 유용한 치료제의 제공에 유용하다.

종양 발생 외에도, 클래스 I PI3K 효소가 다른 질환에서 역할을 한다는 증거가 존재한다 (문헌[Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376]). 클래스 Ia PI3K 효소 및 단일 클래스 Ib 효소 둘 모두는 면역계 세포에서 중요한 역할을 하며 (문헌[Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319]), 따라서 이들은 염증성 및 알러지성 질환의 치료 표적이다. PI3K의 저해는 소염 효과를 통하여, 또는 직접적으로 심근 세포에 영향을 줌으로써 심혈관 질환의 치료에 또한 유용하다 (문헌[Prasad et al, Trends in Cardiovascular Medicine. 2003, 13, 206-212]). 따라서, 클래스 I PI3K 효소의 저해제는 암 외에도 매우 다양한 질환의 예방 및 치료에 있어서 가치가 있을 것으로 기대된다.

국제 공보 제WO 2004/048365호에는, 소정의 피리미딘 유도체가 PI3K 효소 저해 활성을 보유하며 암의 치료에 유용하다는 것이 개시되어 있다. 상기 개시 내용은 아릴아미노- 및 헤테로아릴아미노-치환 피리미딘에 초점을 맞추고 있다. 이 개시 내용의 범주는 2-아릴 치환 피리미딘을 포함하지 않는다.

유럽 특허 출원 제1 277 738호에는 다양한 구조체가 PI3K 효소 저해 활성을 보유하며 암의 치료에 유용하다는 것이 개시되어 있다. 상기 개시 내용은 4-모르폴리노-치환 이환식 헤테로아릴 화합물, 예를 들어, 퀴나졸린 및 피리도[3,2-d]피리미딘 유도체 및 4-모르폴리노-치환 삼환식 헤테로아릴 화합물, 예를 들어, 피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘 유도체로서 기술되는 화합물에 대한 언급을 포함한다. 이 개시 내용의 범주는 단환식 피리미딘 유도체를 포함하지 않는다.

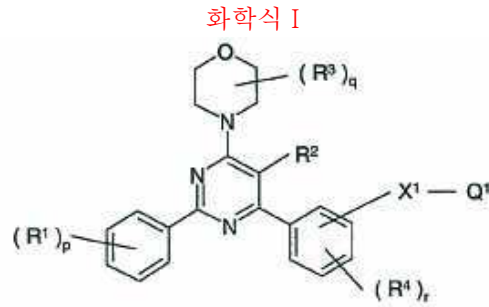
## 발명의 상세한 설명

본 발명자들은 놀랍게도 소정의 피리미딘 유도체가 강력한 항종양 활성을 보유하며, 이것이 악성 질환으로부터 야기되는 미세어 세포 증식의 저해에 유용하다는 것을 지금에 와서야 밝혀내었다. 본 발명에서 개시되는 화합물이 단지 생물학적 과정에 대한 영향에 의해서만 약리학적 활성을 보유한다는 점 암시하고자 함이 없이, 본 화합물은 클래스 I PI3K 효소의 저해에 의해, 특히 클래스 Ia PI3K 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소의 저해에 의해, 더 특별하게는 클래스 Ia PI3K 효소의 저해에 의해 항-종양 효과를 제공한다고 여겨진다.

또한, 본 발명의 화합물은 다양한 비-악성 질환, 예를 들어, 염증성 질환 (예를 들어, 류마티스 관절염 및 염증성 장질환), 섬유성 질환 (예를 들어, 간경변증 및 폐 섬유증), 사구체신염, 다발성 경화증, 건선, 양성 전립선 비대증 (benign prostatic hypertrophy, BPH), 피부의 과민 반응, 혈관 질환 (예를 들어, 아테롬성 경화증 및 재협착증), 알러지성 천식, 인슐린-의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 신장병증으로부터 생기는 미세어 세포 증식의 저해에도 유용하다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 클래스 I PI3K 효소, 특히 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여 강력한 저해 활성을 보유하는 반면, 티로신 키나제 효소, 예를 들어, 수용체 티로신 키나제, 예를 들어, EGF 수용체 티로신 키나제 및/또는 VEGF 수용체 티로신 키나제, 또는 비-수용체 티로신 키나제, 예를 들어, Src에 대해서는 q보다 덜 강력한 저해 활성을 보유한다. 또한, 본 발명의 소정 화합물은 클래스 I PI3K 효소, 특히, 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여, EGF 수용체 티로신 키나제 또는 VEGF 수용체 티로신 키나제 또는 Src 비-수용체 티로신 키나제에 대한 것보다 실질적으로 더 우수한 효능을 보유한다. 그러한 화합물은 클래스 I PI3K 효소에 대하여 충분한 효능을 보유하여, 이 화합물은 클래스 I PI3K 효소를 저해하기에 충분한 양, 특히 클래스 Ia PI3K 효소를 저해하기에 충분한 양으로 사용될 수 있는 반면, EGF 수용체 티로신 키나제 또는 VEGF 수용체 티로신 키나제 또는 Src 비-수용체 티로신 키나제에 대해서는 활성을 거의 나타내지 않는다.

본 발명의 일 태양에 따르면, 하기 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:



식 중,

p는 1, 2 또는 3이며;

각각의 R<sup>1</sup>기는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:

Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-

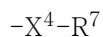
(여기서, X<sup>2</sup>는 직접 결합이거나 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>), CO, CH(OR<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, N(R<sup>5</sup>)CON(R<sup>5</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> 및 N(R<sup>5</sup>)C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택되며, R<sup>5</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며, Q<sup>2</sup>는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이거나, (R<sup>1</sup>)<sub>p</sub>는 (1-3C)알킬렌디옥시임)의 기로부터 선택되고,

R<sup>1</sup> 치환체 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기는 선택적으로 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:

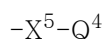
-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>

(여기서, X<sup>3</sup>는 직접 결합이거나 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CO, CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S 및 C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)으로부터 선택되며, R<sup>6</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며, Q<sup>3</sup>은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택된 치환체를 지니며,

R<sup>1</sup> 상의 치환체 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 치환체를 지니며, 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서, X<sup>4</sup>는 직접 결합이거나 O 및 N(R<sup>8</sup>)로부터 선택되며, R<sup>8</sup>은 수소 또는 (1-8C)알킬이며, R<sup>7</sup>은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬 또는 N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서, X<sup>5</sup>는 직접 결합이거나 O, CO 및 N(R<sup>9</sup>)로부터 선택되며, R<sup>9</sup>은 수소 또는 (1-8C)알킬이며, Q<sup>4</sup>는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님)의 기로부터 선택되며,

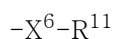
R<sup>1</sup> 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

R<sup>1</sup> 치환체 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>10</sup>), CO, CH(OR<sup>10</sup>), CON(R<sup>10</sup>), N(R<sup>10</sup>)CO, N(R<sup>10</sup>)CON(R<sup>10</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>), N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH 및 C≡C (여기서, R<sup>10</sup>은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리되고;

R<sup>2</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

각각의 R<sup>3</sup> 기는 동일하거나 상이할 수 있고, (1-8C)알킬 또는 하기 식:



(여기서, X<sup>6</sup>는 직접 결합이거나 O 및 N(R<sup>12</sup>)로부터 선택되며, R<sup>12</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며, R<sup>11</sup>은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬임)의 기이며;

r은 0, 1 또는 2이며;

각각의 R<sup>4</sup> 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬

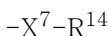
술피닐, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬] 아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술피닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술피닐아미노로부터 선택되며;

$X^1$ 은 CO,  $N(R^{13})CO$ ,  $CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$  및  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$  (여기서,  $R^{13}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되며;

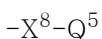
$Q^1$ 은 수소, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, (1-6C)알칸술피닐아미노-(1-6C)알킬 또는 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술피닐아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 선택적으로 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술피닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술피닐아미노로부터 선택되는 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 선택적으로 동일하거나 상이할 수 있는, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술피닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술피닐아미노로부터 선택되거나, 또는 하기 식:



(여기서,  $X^7$ 은 직접 결합이거나 O 및  $N(R^{15})$ 로부터 선택되며,  $R^{15}$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{14}$ 는 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^8$ 은 직접 결합이거나 O, CO 및  $N(R^{17})$ 로부터 선택되며,  $R^{17}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^5$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님)임)의 기로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^{16})$ ,  $N(R^{16})CO$ ,  $CON(R^{16})$ ,  $N(R^{16})CON(R^{16})$ , CO,  $CH(OR^{16})$ ,  $N(R^{16})SO_2$ ,  $SO_2N(R^{16})$ ,  $CH=CH$  및  $C\equiv C$  (여기서,  $R^{16}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리된다.

본 명세서에서, 일반 용어 "(1-8C)알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 예를 들어, 프로필, 이소프로필 및 tert-부틸과, 또한 (3-8C)시클로알킬기, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헥틸과, 또한 (3-6C)시클로알킬-(1-2C)알킬기, 예를 들어, 시클로프로필메틸, 2-시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 2-시클로부틸에틸, 시클로펜틸메틸, 2-시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸 및 2-시클로헥실에틸을 포함한다. 그러나, "프로필"과 같은 개개의 알킬기에 대한 언급은 단지 직쇄 버전에만 특이적이며, "이소프로필"과 같은 개개의 분지쇄 알킬기에 대한 언급은 단지 분지쇄 버전에만 특이적이며, "시클로펜틸"과 같은 개개의 시클로알킬기에 대한 언급은 단지 5원 고리에만 특이적이다. 유사한 관행이 다른 일반 용어에 적용되는데, 예를 들어, (1-6C)알콕시는 (3-6C)시클로알킬옥시기 및 (3-5C)시클로알킬-(1-2C)알콕시기, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로프로필메톡시, 2-시클로프로필에톡시, 시클로부틸메톡시, 2-시클로부틸에톡시 및 시클로펜틸메톡시를 포함하며; (1-6C)알킬아미노는 (3-6C)시클로알킬아미노기 및 (3-5C)시클로알킬-(1-2C)알킬아미노기, 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 시클로프로필아미노, 시클로부틸아미노, 시클로헥실아미노, 시클로프로필메틸아미노, 2-시클로프로필에틸아미노, 시클로부틸메틸아미노, 2-시클로부틸에틸아미노 및 시클로펜틸메틸아미노를 포함하며; 디-[(1-6C)알킬]아미노는 디-[(3-6C)시클로알킬]아미노기 및 디-[(3-5C)시클로알킬-(1-2C)알킬]아미노기, 예를 들어, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, N-시클로프로필-N-메틸아미노, N-시클로부틸-N-메틸아미노, N-시클로헥실-N-에틸아미노, N-시클로프로필메틸-N-메틸아미노, N-(2-시클로프로필에틸)-N-메틸아미노 및 N-시클로펜틸메틸-N-메틸아미노를 포함한다.

상기에 정의되어 있는 소정의 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 비대칭 탄소 원자에 의해 광학 활성 또는 라세믹 형태로 존재할 수 있는 한에 있어서는, 본 발명은 상기 활성을 보유하는 임의의 그러한 광학 활성 또는 라세믹 형태를 그 정의 내에 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 광학 활성 형태의 합성은 당업계에 잘 알려진 유기 화학의 표준 기술에 의해, 예를 들어, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세믹 형태의 분할에 의해 실시될 수도 있다. 이와 유사하게, 상기 활성은 이하에서 언급되는 표준 실험실 기술을 이용하여 평가할 수도 있다.

상기에 정의되어 있는 소정의 화학식 I의 화합물은 호변 이성체 현상을 나타낼 수도 있음을 이해하여야 한다. 특히, 호변 이성체는 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니는  $R^1$  및  $Q^1$  기 내의 복소환식 기에 영향을 줄 수도 있다. 본 발명은 그의 정의 내에 임의의 그러한 호변 이성체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 이들은 상기 활성을 보유하며, 화학식 내에 이용되거나 실시예에서 명명되는 임의의 하나의 호변 이성체 형태로만 한정되는 것은 아님을 이해하여야 한다.

$-X^1-Q^1$  기는 피리미딘 고리 상의 4-위치에 위치하는 페닐기 상의 임의의 이용가능한 위치에 위치할 수도 있다는 것을 이해하여야 한다. 편리하게는,  $-X^1-Q^1$  기는 상기 페닐기 상의 3- 또는 4-위치에 위치한다. 더 편리하게는,  $-X^1-Q^1$  기는 상기 페닐기 상의 3-위치에 위치한다.

피리미딘 고리 상의 2-위치에 위치하는 페닐기 상에 존재하는 임의의  $R^1$ 기는 상기 페닐기 상의 임의의 이용가능한 위치에 위치할 수도 있음을 또한 이해하여야 한다. 다수의  $R^1$ 기가 존재할 경우,  $R^1$ 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 편리하게는, 단일한  $R^1$ 기가 존재한다. 더 편리하게는, 단일한  $R^1$ 기는 상기 페닐기 상의 3-위치에 위치한다.

피리미딘 고리 상의 6-위치에 존재하는 모르폴리닐기 상에 존재할 수도 있는 임의의  $R^3$ 기는 상기 모르폴리닐기 상의 임의의 이용가능한 위치에 위치할 수도 있음을 또한 이해하여야 한다. 편리하게는, 단일한  $R^3$ 기가 존재한다. 더 편리하게는,  $R^3$ 기가 전혀 존재하지 않는다 ( $q=0$ ).

피리미딘 고리 상의 4-위치에 위치하는 페닐기 상에 존재할 수도 있는 임의의  $R^4$ 기는 상기 페닐기 상의 임의의 이용가능한 위치에 위치할 수도 있음을 또한 이해하여야 한다. 편리하게는, 단일한  $R^4$ 기가 존재한다. 더 편리하게는,  $R^4$ 기가 전혀 존재하지 않는다 ( $r=0$ ).

상기에 언급되는 일반 라디칼에 있어서의 적합한 의미는 하기에 설명되어 있는 것들을 포함한다.

아릴일 때의 'Q' 기 ( $Q^1$  내지  $Q^5$ ) 중 임의의 하나, 또는 'Q' 기 내의 아릴기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐이다.

(3-8C)시클로알킬일 때의 'Q' 기 ( $Q^1$  내지  $Q^3$ ) 중 임의의 하나 또는 'Q' 기 내의 (3-8C)시클로알킬기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 시클로옥틸이며, (3-8C)시클로알케닐일 때의 'Q' 기 ( $Q^1$  내지  $Q^3$ ) 중 임의의 하나 또는 'Q' 기 내의 (3-8C)시클로알케닐기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 또는 시클로옥테닐이다.

헤테로아릴일 때의 'Q' 기 ( $Q^1$  내지  $Q^5$ ) 중 임의의 하나 또는 'Q' 기 내의 헤테로아릴기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 최대 5개의 고리 헤테로원자를 함유한 방향족 5원 또는 6원의 단환식 고리 또는 9원 또는 10원의 이환식 고리, 예를 들어, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 또는 나프티리디닐이다.

헤테로시클릴일 때의 'Q' 기 ( $Q^1$  내지  $Q^5$ ) 중 임의의 하나 또는 'Q' 기 내의 헤테로시클릴기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 최대 5개의 고리 헤테로원자를 함유하는 비-방향족의 포화 부분 포화된 3원 내지 10원의 단환식 또는 이환식 고리, 예를 들어, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐, 테트라히드로티에닐, 1,1-디옥소테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,1-디옥소테트라히드로티오피라닐, 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 1,1-디옥소테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 퀴누클리디닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐 또는 테트라히드로피리미디닐, 바람직하게는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 인돌리닐 또는 이소인돌리닐이다. 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니는 그러한 기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 4-옥소-1,4-디히드로피리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이다.

헤테로아릴-(1-6C)알킬일 때의 'Q' 기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 헤테로아릴메틸, 2-헤테로아릴에틸 및 3-헤테로아릴프로필이다. 본 발명은 예를 들어 헤테로아릴-(1-6C)알킬기라기보다는 오히려 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬기가 존재할 때 'Q' 기에 있어서의 상응하는 적합한 의미를 포함한다.

'R' 기 ( $R^1$  내지  $R^{17}$ ) 중 임의의 기, 또는  $R^1$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  치환체 내의 다양한 기, 또는  $Q^1$  기, 또는  $Q^1$  내의 다양한 기에 있어서의 적합한 의미는

할로게노의 경우: 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;

(1-8C)알킬의 경우: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸 및 2-시클로프로필에틸;

(2-8C)알케닐의 경우: 비닐, 이소프로펜일, 알릴 및 부트-2-엔일;

(2-8C)알키닐의 경우: 에티닐, 2-프로피닐 및 부트-2-인일;

- (1-6C)알콕시의 경우: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시;
- (2-6C)알케닐옥시의 경우: 비닐옥시 및 알릴옥시;
- (2-6C)알키닐옥시의 경우: 에티닐옥시 및 2-프로피닐옥시;
- (1-6C)알킬티오의 경우: 메틸티오, 에틸티오 및 프로필티오;
- (1-6C)알킬술피닐의 경우: 메틸술피닐 및 에틸술피닐;
- (1-6C)알킬술포닐의 경우: 메틸술포닐 및 에틸술포닐;
- (1-6C)알킬아미노의 경우: 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 및 부틸아미노;
- 디-[(1-6C)알킬]아미노의 경우: 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노 및 디이소프로필아미노;
- (1-6C)알콕시카르보닐의 경우: 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 및 tert-부톡시카르보닐;
- N-(1-6C)알킬카르바모일의 경우: N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일 및 N-프로필카르바모일;
- N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일의 경우: N,N-디메틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일 및 N,N-디에틸카르바모일;
- (2-6C)알카노일의 경우: 아세틸, 프로피오닐 및 이소부티릴;
- (2-6C)알카노일옥시의 경우: 아세톡시 및 프로피오닐옥시;
- (2-6C)알카노일아미노의 경우: 아세트아미도 및 프로피온아미도;
- N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노의 경우: N-메틸아세트아미도 및 N-메틸프로피온아미도;
- (3-6C)알케노일아미노의 경우: 아크릴아미도, 메타크릴아미도 및 크로톤아미도;
- N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노의 경우: N-메틸아크릴아미도 및 N-메틸크로톤아미도;
- (3-6C)알키노일아미노의 경우: 프로피올아미도;
- N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노의 경우: N-메틸프로피올아미도;
- N'-(1-6C)알킬우레이도의 경우: N'-메틸우레이도 및 N'-에틸우레이도;
- N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도의 경우: N',N'-디메틸우레이도 및 N'-메틸-N'-에틸우레이도;
- N-(1-6C)알킬우레이도의 경우: N-메틸우레이도 및 N-에틸우레이도;
- N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도의 경우: N,N'-디메틸우레이도, N-메틸-N'-에틸우레이도 및 N-에틸-N'-메틸우레이도;
- N,N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도의 경우: N,N',N'-트리메틸우레이도, N-에틸-N',N'-디메틸우레이도 및 N-메틸-N',N'-디에틸우레이도;
- N-(1-6C)알킬술파모일의 경우: N-메틸술파모일 및 N-에틸술파모일;
- N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일의 경우: N,N-디메틸술파모일;

(1-6C)알칸술폰닐아미노의 경우: 메탄술폰닐아미노 및 에탄술폰닐아미노;

N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술폰닐아미노의 경우: N-메틸메탄술폰닐아미노 및 N-메틸에탄술폰닐아미노;

할로게노-(1-6C)알킬의 경우: 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 1-클로로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 3,3-디플루오로프로필 및 3,3,3-트리플루오로프로필;

히드록시-(1-6C)알킬의 경우: 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필;

메르캅토-(1-6C)알킬의 경우: 메르캅토메틸, 2-메르캅토에틸, 1-메르캅토에틸 및 3-메르캅토프로필;

(1-6C)알콕시-(1-6C)알킬의 경우: 메톡시메틸, 에톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 및 3-메톡시프로필;

(1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬의 경우: 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 2-메틸티오에틸, 1-메틸티오에틸 및 3-메틸티오프로필;

(1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬의 경우: 메틸술피닐메틸, 에틸술피닐메틸, 2-메틸술피닐에틸, 1-메틸술피닐에틸 및 3-메틸술피닐프로필;

(1-6C)알킬술폰닐-(1-6C)알킬의 경우: 메틸술폰닐메틸, 에틸술폰닐메틸, 2-메틸술폰닐에틸, 1-메틸술폰닐에틸 및 3-메틸술폰닐프로필;

시아노-(1-6C)알킬의 경우: 시아노메틸, 2-시아노에틸, 1-시아노에틸 및 3-시아노프로필;

아미노-(1-6C)알킬의 경우: 아미노메틸, 2-아미노에틸, 1-아미노에틸, 3-아미노프로필, 1-아미노프로필 및 5-아미노프로필;

(1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬의 경우: 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-에틸아미노에틸 및 3-메틸아미노프로필;

디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬의 경우: 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸, 1-디메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸 및 3-디메틸아미노프로필;

(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬의 경우: 아세트아미도메틸, 프로피온아미도메틸, 2-아세트아미도에틸 및 1-아세트아미도에틸;

N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬의 경우: N-메틸아세트아미도메틸, N-메틸프로피온아미도메틸, 2-(N-메틸아세트아미도)에틸 및 1-(N-메틸아세트아미도)에틸;

(1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬의 경우: 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 및 2-메톡시카르보닐아미노에틸;

N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬의 경우: N'-메틸우레이도메틸, 2-(N'-메틸우레이도)에틸 및 1-(N'-메틸우레이도)에틸;

N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬의 경우: N',N'-디메틸우레이도메틸, 2-(N',N'-디메틸우레이도)에틸 및 1-(N',N'-디메틸우레이도)에틸;

N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬의 경우: N-메틸우레이도메틸, 2-(N-메틸우레이도)에틸 및 1-(N-메틸우레이도)에틸;

N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬의 경우: N,N'-디메틸우레이도메틸, 2-(N,N'-디메틸우레이도)에틸 및 1-(N,N'-디메틸우레이도)에틸;

N,N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬의 경우: N,N',N'-트리메틸우레이도메틸, 2-(N,N',N'-트리메틸우레이도)에틸 및 1-(N,N',N'-트리메틸우레이도)에틸;

(1-6C)알칸술폰닐아미노-(1-6C)알킬의 경우: 메탄술폰닐아미노메틸, 2-(메탄술폰닐아미노)에틸 및 1-(메탄술폰닐아미노)에틸; 및

N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술폰닐아미노-(1-6C)알킬의 경우: N-메틸메탄술폰닐아미노메틸, 2-(N-메틸메탄술폰닐아미노)에틸 및 1-(N-메틸메탄술폰닐아미노)에틸

을 포함한다.

(1-3C)알킬렌디옥시기일 때의  $(R^1)_p$ 에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 이소프로필리렌디옥시 또는 에틸렌디옥시이며 그의 산소 원자는 인접 고리 위치를 점유한다.

상기에 정의되어 있는 바와 같이,  $R^1$ 기가 식  $Q^2-X^2$ 의 기를 형성하며, 예를 들어,  $X^2$ 가  $OC(R^5)_2$  결합 기일 때, 페닐 고리에 부착되는 것은  $OC(R^5)_2$  결합 기의 산소 원자가 아니라 탄소 원자이며, 산소 원자는  $Q^2$  기에 부착된다. 이와 유사하게, 예를 들어,  $R^1$  치환체 내의  $CH_3$  기가 식  $-X^3-Q^3$ 의 기를 지니며, 예를 들어,  $X^3$ 이  $C(R^6)_2O$  결합 기일 때,  $CH_3$  기에 부착되는 것은  $C(R^6)_2O$  결합 기의 산소 원자가 아니라 탄소 원자이며 산소 원자는  $Q^3$  기에 결합한다.

상기에 정의되어 있는 바와 같이,  $R^1$  치환체 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O,  $CON(R^{10})$  또는  $C\equiv C$ 와 같은 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리될 수도 있다. 예를 들어, 4-메톡시부톡시기 내의 알킬렌 사슬 내로의 O 원자의 삽입에 의해 예를 들어 2-(2-메톡시에톡시)에톡시기가 생성되며, 예를 들어 2-히드록시에톡시기 내의 에틸렌 사슬 내로의  $C\equiv C$  기의 삽입에 의해 4-히드록시부트-2-인일옥시기가 생성되며, 예를 들어 3-메톡시프로폭시기 내의 에틸렌 사슬 내로의 CONH기의 삽입에 의해 예를 들어 2-(2-메톡시아세트아미도)에톡시기가 생성된다.

상기에 정의되어 있는 바와 같이,  $R^1$  치환체 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기가 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체를 선택적으로 지닐 때, 적합하게는 각각의 상기 CH기 상에는 1개의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체가 존재하며, 적합하게는 각각의 상기  $CH_2$ 기 상에는 1 또는 2개의 그러한 치환체가 존재하며, 적합하게는 각각의 상기  $CH_3$ 기 상에는 1, 2 또는 3개의 그러한 치환체가 존재한다.

상기에 정의되어 있는 바와 같이,  $R^1$  치환체 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기가 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 상기에 정의되어 있는 치환체를 선택적으로 지닐 때, 그렇게 형성되는 적합한  $R^1$  치환체는 예를 들어 히드록시-치환 (1-8C)알킬기, 예를 들어, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 2-히드록시에틸, 히드록시-치환 (1-6C)알콕시기, 예를 들어, 2-히드록시프로폭시 및 3-히드록시프로폭시, (1-6C)알콕시-치환 (1-6C)알콕시기, 예를 들어, 2-메톡시에톡시 및 3-에톡시프로폭시, 히드록시-치환 아미노-(2-6C)알콕시기, 예를 들어, 3-아미노-2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환 (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알콕시기, 예를 들어, 2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시, 히드록시-치환 디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알콕시기, 예를 들어, 3-디메틸아미노-2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환 아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예를 들어, 3-아미노-2-히드록시프로필아미노, 히드록시-치환 (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예를 들어, 2-히드록시-3-메틸아미노프로필아미노 및 히드록시-치환 디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예를 들어, 3-디메틸아미노-2-히드록시프로필아미노를 포함한다.

상기에 정의되어 있는 바와 같이,  $R^1$  치환체 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기가 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 상기에 정의되어 있는 치환체를 선택적으로 지닐 때, 그러한 선택적 치환체는  $R^1$  치환체 내의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로

테로시클릴 기 상에 존재할 수도 있는 상기에 정의되어 있는 치환체 내의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 존재할 수도 있음을 또한 이해하여야 한다. 예를 들어, R<sup>1</sup>이 (1-8C)알킬기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기를 포함할 경우, (1-8C)알킬기는 상기에 정의되어 있는 그를 위한 치환체 중 하나에 의해 그 안의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에서 선택적으로 치환될 수도 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup>이 예를 들어 (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬기로 치환되는 헤테로아릴기를 포함할 경우, (1-6C)알킬아미노기의 말단 CH<sub>3</sub> 기는 예를 들어 (1-6C)알킬술포닐기 또는 (2-6C)알카노일기에 의해 추가로 치환될 수도 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup> 기는, R<sup>1</sup>이 예를 들어 5-[N-(2-메틸술포닐에틸)아미노메틸]티엔-2-일기가 되도록 N-(2-메틸술포닐에틸)아미노메틸기로 치환된 티엔일기와 같은 헤테로아릴기일 수 있다. 또한, 예를 들어, R<sup>1</sup>이 예를 들어 (2-6C)알카노일기에 의해 그의 질소 원자 상에서 치환된 피페리딘일 또는 피페라지닐 기와 같은 헤테로시클릴기를 포함할 경우, (2-6C)알카노일기의 말단 CH<sub>3</sub> 기는 예를 들어 디-[(1-6C)알킬]아미노기에 의해 추가로 치환될 수도 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup> 기는 N-(2-디메틸아미노아세틸)피페리딘-4-일기 또는 4-(2-디메틸아미노아세틸)피페라진-1-일기일 수도 있다.

유사한 고려 사항이 -X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기 내의 부착체 및 치환체에 적용된다. 예를 들어, 상기에 정의되어 있는 바와 같이, Q<sup>1</sup> 기 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기가 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 상기에 정의되어 있는 치환체를 선택적으로 지닐 때, 그렇게 형성되는 적합한 Q<sup>1</sup> 기는 예를 들어 히드록시-치환 아미노-(1-6C)알킬기, 예를 들어, 1-아미노-2-히드록시에틸 또는 1-아미노-2-히드록시프로필, (1-6C)알콕시-치환 아미노-(1-6C)알킬기, 예를 들어, 1-아미노-2-메톡시에틸, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬-치환 헤테로아릴기, 예를 들어, 5-[N-(2-메틸술포닐에틸)아미노메틸]티엔-2-일기, 및 (2-6C)알카노일-치환 헤테로시클릭 기, 예를 들어, N-(2-디메틸아미노아세틸)피페리딘-4-일기 또는 4-(2-디메틸아미노아세틸)피페라진-1-일기를 포함한다.

화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 화학식 I의 화합물의 산 부가염, 예를 들어, 무기 또는 유기 산, 예를 들어, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산 부가염; 또는 예를 들어 충분히 산성인 화학식 I의 화합물의 염, 예를 들어, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염, 또는 암모늄 염, 또는 유기 염기, 예를 들어, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다. 화학식 I의 화합물의 추가의 적합한 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 신체 내에서 형성되는 염이다.

화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 용매화물로는, 예를 들어, 수화물, 예를 들어 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물, 또는 그의 대안적인 수량의 것이 있다.

본 발명의 화합물은 프로드러그의 형태로 투여될 수도 있는데, 상기 프로드러그는 인간 또는 동물의 신체에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 화합물이다. 프로드러그는 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성의 변경에 사용될 수도 있다. 프로드러그는 본 발명의 화합물이 특성 변경 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 포함할 때 형성될 수 있다. 프로드러그의 예에는 화학식 I의 화합물의 카르복시기 또는 히드록시기에서 형성될 수도 있는 생체 내에서 절단가능한 에스테르 유도체 및 화학식 I의 화합물의 카르복시기 또는 아미노기에서 형성될 수도 있는 생체 내에서 절단가능한 아마이드 유도체가 포함된다.

따라서, 본 발명은 유기 합성법에 의해 이용가능하게 되는 경우 및 프로드러그의 절단에 의해 인간 또는 동물의 신체 내에서 이용가능하게 되는 경우의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 방법에 의해 제조되는 화학식 I의 화합물과, 또한 전구체 화합물의 대사 작용에 의해 인간 또는 동물의 신체에서 생성되는 그러한 화합물을 포함한다. 즉, 화학식 I의 화합물은 합성에 의해 제조되는 화합물 또는 대사 작용에 의해 생성되는 화합물일 수 있다.

화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 프로드러그는 바람직하지 못한 약리 활성 없이 그리고 부당한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에의 투여에 적합하다는 합리적인 의학적 판단을 기초로 한 것이다.

프로드러그의 다양한 형태가 예를 들어 하기 문헌들에 기술되어 있다:

a) 문헌[Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)];

b) 문헌[Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)];

- c) 문헌[A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)];
- d) 문헌[H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews. 8, 1-38 (1992)];
- e) 문헌[H. Bundgaard, et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)];
- f) 문헌[N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)];
- g) 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14] ; 및
- h) 문헌[E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987].

카르복시기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 프로드러그는 예를 들어 생체 내에서 절단 가능한 그의 에스테르이다. 카르복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체 내에서 절단가능한 에스테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체에서 절단되어 모체 산을 생성하는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다. 카르복시에 있어서의 적합한 약학적으로 허용가능한 에스테르는 (1-6C)알킬 에스테르, 예를 들어, 메틸, 에틸 및 tert-부틸, (1-6C)알콕시메틸 에스테르, 예를 들어, 메톡시메틸 에스테르, (1-6C)알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들어, 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, (3-8C)시클로알킬카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예를 들어, 시클로펜틸카르보닐옥시메틸 및 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예를 들어, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 (1-6C)알콕시카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예를 들어, 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

히드록시기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 프로드러그로는, 예를 들어, 생체 내에서 절단 가능한 그의 에스테르 또는 에테르가 있다. 히드록시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체 내에서 절단가능한 에스테르 또는 에테르로는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체 내에서 절단되어 모체 히드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 에테르가 있다. 히드록시기에 있어서의 적합한 약학적으로 허용가능한 에스테르 형성기는 무기 에스테르, 예를 들어, 포스페이트 에스테르 (포스포로아미딕 시클릭 에스테르를 포함함)를 포함한다. 히드록시기에 있어서의 추가의 적합한 약학적으로 허용가능한 에스테르 형성기는 (1-10C)알카노일기, 예를 들어, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸과, 치환 벤조일 및 페닐아세틸 기, (1-10C)알콕시카르보닐기, 예를 들어, 에톡시카르보닐, N,N-[디-(1-4C)알킬]카르바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(1-4C)알킬피페라진-1-일메틸이 포함된다. 히드록시기에 있어서의 적합한 약학적으로 허용가능한 에테르 형성기는  $\alpha$ -아실옥시알킬기, 예를 들어, 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

카르복시기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 프로드러그로는, 예를 들어, 생체 내에서 절단 가능한 그의 아마이드, 예를 들어, 아민, 예를 들어, 암모니아, (1-4C)알킬아민, 예를 들어, 메틸아민, 디-(1-4C)알킬아민, 예를 들어, 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 디에틸아민, (1-4C)알콕시-(2-4C)알킬아민, 예를 들어, 2-메톡시에틸아민, 페닐-(1-4C)알킬아민, 예를 들어, 벤질아민 및 아미노산, 예를 들어, 글리신 또는 이것의 에스테르로 형성되는 아마이드가 있다.

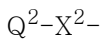
아미노기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 프로드러그로는 예를 들어 생체 내에서 절단 가능한 그의 아마이드 유도체가 있다. 아미노기로부터의 적합한 약학적으로 허용가능한 아마이드는 예를 들어 (1-10C)알카노일기, 예를 들어, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸과 치환 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성되는 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(1-4C)알킬피페라진-1-일메틸이 포함된다.

화학식 I의 화합물의 생체 내 효과는 부분적으로는 화학식 I의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 신체 내에서 형성되는 하나 이상의 대사 산물에 의해 발휘될 수도 있다. 상기한 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체 내 효과는 전구체 화합물 (프로드러그)의 대사 작용에 의해 또한 발휘될 수도 있다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면,

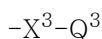
p는 1, 2 또는 3이며;

각각의  $R^1$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



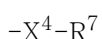
(여기서,  $X^2$ 는 직접 결합이거나 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^5)$ , CO,  $CH(OR^5)$ ,  $CON(R^5)$ ,  $N(R^5)CO$ ,  $N(R^5)CON(R^5)$ ,  $SO_2N(R^5)$ ,  $N(R^5)SO_2$ ,  $OC(R^5)_2$ ,  $SC(R^5)_2$  및  $N(R^5)C(R^5)_2$ 로부터 선택되며,  $R^5$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^2$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이거나,  $(R^1)_p$ 는 (1-3C)알킬렌다옥시 임)의 기로부터 선택되고,

$R^1$  치환체 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:

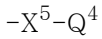


(여기서,  $X^3$ 은 직접 결합이거나 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^6)$ , CO,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $N(R^6)CO$ ,  $N(R^6)CON(R^6)$ ,  $SO_2N(R^6)$ ,  $N(R^6)SO_2$ ,  $C(R^6)_2O$ ,  $C(R^6)_2S$  및  $C(R^6)_2N(R^6)$ 로부터 선택되며,  $R^6$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^3$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되며,

$R^1$  상의 치환체 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N'-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^4$ 는 직접 결합이거나 O 및  $N(R^8)$ 로부터 선택되며,  $R^8$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^7$ 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬 또는 N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^5$ 는 직접 결합이거나 O, CO 및  $N(R^9)$ 로부터 선택되며,  $R^9$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^4$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님)임)의 기로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환체를 선택적으로 지니며,

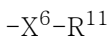
$R^1$  상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

$R^1$  치환체 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^{10})$ , CO,  $CH(OR^{10})$ ,  $CON(R^{10})$ ,  $N(R^{10})CO$ ,  $N(R^{10})CON(R^{10})$ ,  $SO_2N(R^{10})$ ,  $N(R^{10})SO_2$ ,  $CH=CH$  및  $C\equiv C$  (여기서,  $R^{10}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리되며;

$R^2$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

각각의  $R^3$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 (1-8C)알킬 또는 하기 식:



(여기서,  $X^6$ 는 직접 결합이거나 O 및  $N(R^{12})$ 로부터 선택되며,  $R^{12}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{11}$ 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬임)의 기이며;

r은 0, 1 또는 2이며;

각각의  $R^4$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되며;

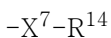
$X^1$ 은  $N(R^{13})CO$ ,  $CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$  및  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$  (여기서,  $R^{13}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되며;

$Q^1$ 은 (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술포닐-(1-6C)알

킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N'-(1-6C)알킬우레이도-(1-6C)알킬, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도-(1-6C)알킬, (1-6C)알칸술포닐아미노-(1-6C)알킬 또는 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노-(1-6C)알킬이거나, Q<sup>1</sup>은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐, (3-8C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

Q<sup>1</sup> 기 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기는 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술포모일, N-(1-6C)알킬술포모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술포모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

Q<sup>1</sup> 기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알킬옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N'-(1-6C)알킬우레이도, N',N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬우레이도, N,N'-디-[(1-6C)알킬]우레이도, N,N',N'-트리-[(1-6C)알킬]우레이도, N-(1-6C)알킬술포모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술포모일, (1-6C)알칸술포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술포닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서, X<sup>7</sup>은 직접 결합이거나 O 및 N(R<sup>15</sup>)로부터 선택되며, R<sup>15</sup>는 수소 또는 (1-8C)알킬이며, R<sup>14</sup>는 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환체를 선택적으로 지니며,

Q<sup>1</sup> 기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지니며,

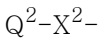
Q<sup>1</sup> 기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>16</sup>), N(R<sup>16</sup>)CO, CON(R<sup>16</sup>), N(R<sup>16</sup>)CON(R<sup>16</sup>), CO, CH(OR<sup>16</sup>), N(R<sup>16</sup>)SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>), CH=CH 및 C≡C (여기서, R<sup>16</sup>은 수소 또는 (1-8C)알킬임)로부터 선택되는 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 선택적으로 분리되는 것인

상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 특징의 신규 화합물은, 예를 들어, 달리 나타내지 않는 한, 각각의 p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, q, R<sup>3</sup>, r, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> 및 Q<sup>1</sup>이 상기에 정의된 의미 또는 하기의 단락 (a) 내지 (rr)의 의미 중 어느 것이든 갖는 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함한다:

(a) p는 1, 2 또는 3이며, 각각의 R<sup>1</sup> 기는 동일하거나 상이할 수 있고 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알킬옥시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일

아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술폰닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술폰닐아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^2$ 는 직접 결합이거나 O, S, N( $R^5$ ), CO로부터 선택되며,  $R^5$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^2$ 는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이거나, ( $R^1$ )<sub>p</sub>는 (1-3C)알킬렌디옥시임)의 기로부터 선택되며,

$R^1$  치환체 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기는 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 메르캅토, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술파닐, (1-6C)알킬술폰닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬술파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]술파모일, (1-6C)알칸술폰닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸술폰닐아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$R^1$  상의 치환체 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노 및 디-[(1-6C)알킬]아미노로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환체를 선택적으로 지니며,  $R^1$  상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지님;

(b) p는 1 또는 2이며, 각각의  $R^1$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되며,

$R^1$  치환체 내의 임의의 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기는 각각의 상기 CH, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>3</sub> 기 상에 1, 2 또는 3개의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지님;

(c) p는 1 또는 2이며, 각각의  $R^1$  기는 동일하거나 상이할 수도 있고 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 알릴, 에티닐, 2-프로피닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시-1-메틸에틸, 2-히드록시프로필, 1,1-디메틸-2-히드록시에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 아미노메틸, 1-아미노에틸, 1-아미노-1-메틸에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노-1-메틸에틸, 2-아미노프로필, 2-아미노-1,1-디메틸에틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 메틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 1-메틸아미노-1-메틸에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-메틸아미노-1-메틸에틸, 2-메틸아미노프로필, 2-메틸아미노-1,1-디메틸에틸, 2-메틸아미노-2-메틸프로필, 아세트아미도메틸, 1-아세트아미도메틸, 1-아세트아미도-1-메틸에틸, 2-아세트아미도메틸, 2-아세트아미도-1-메틸에틸, 2-아세트아미도프로필, 2-아세트아미도-1,1-디메틸에틸 및 2-아세트아미도-2-메틸프로필로부터 선택됨;

(d) p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 아미노메틸, 1-아미노에틸, 1-아미노-1-메틸에틸, 메틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 1-메틸아미노-1-메틸에틸, 아세트아미도메틸, 1-아세트아미도메틸 및 1-아세트아미도-1-메틸에틸로부터 선택되며, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 알릴, 에티닐, 2-프로피닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시로부터 선택됨;

(e) p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸 프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택됨;

(f) p는 1이며,  $R^1$  기는 페닐기 상의 3- 또는 4-위치에 위치하고 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택됨;

(g) p는 1이며,  $R^1$  기는 페닐기 상의 3-위치에 위치하고 히드록시 및 히드록시메틸로부터 선택됨;

(h)  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필임;

(i)  $R^2$ 는 수소 또는 메틸임;

(j)  $R^2$ 는 수소임;

(k) q는 0임;

(l) q는 1, 2 또는 3이며, 각각의  $R^3$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 메틸, 에틸 또는 프로필임;

(m) q는 1이며,  $R^3$  기는 메틸임;

(n) r은 0임;

(o) r은 1 또는 2이며, 각각의  $R^4$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택됨;

(p) r은 0이거나 r은 1 또는 2이며, 각각의  $R^4$  기는 동일하거나 상이할 수 있고 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택됨;

(q) r은 0이거나 r은 1이고,  $R^4$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택됨;

(r) r은 0이거나 r은 1이며,  $R^4$  기는 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 선택됨;

(s)  $X^1-Q^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치함;

(t)  $X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치함;

(u)  $X^1-Q^1$  기는 4-위치에 위치함;

(v)  $X^1$ 은  $N(R^{13})CO$ ,  $CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$  및  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$ 로부터 선택되며,  $R^{13}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임;

(w)  $X^1$ 은  $CO$ ,  $N(R^{13})CO$ ,  $CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})CON(R^{13})$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ ,  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$  및  $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$ 로부터 선택되며,  $R^{13}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬임;

(x)  $X^1$ 은  $\text{NHCO}$ ,  $\text{NHCONH}$ ,  $\text{NHCOCH}_2\text{O}$ ,  $\text{NHCOCH}_2\text{NH}$  및  $\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}$ 로부터 선택됨;

(y)  $X^1$ 은  $\text{CO}$ ,  $\text{NHCO}$ ,  $\text{N(Me)CO}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{CON(Me)}$ ,  $\text{NHCONH}$ ,  $\text{NHCOCH}_2\text{O}$ ,  $\text{NHCOCH}_2\text{NH}$  및  $\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}$ 로부터 선택됨;

(z)  $X^1$ 은  $\text{NHCO}$ ,  $\text{NHCONH}$  및  $\text{NHCOCH}_2\text{O}$ 로부터 선택됨;

(aa)  $X^1$ 은  $\text{NHCO}$ ,  $\text{N(Me)CO}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{CON(Me)}$ ,  $\text{NHCONH}$  및  $\text{NHCOCH}_2\text{O}$ 로부터 선택됨;

(bb)  $X^1$ 은  $\text{NHCO}$ 임;

(cc)  $X^1$ 은  $\text{NHCO}$  또는  $\text{N(Me)CO}$ 임;

(dd)  $X^1$ 은  $\text{CONH}$ 임;

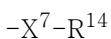
(ee)  $X^1$ 은  $\text{CONH}$  또는  $\text{CON(Me)}$ 임;

(ff)  $X^1$ 은  $\text{CO}$ 임;

(gg)  $Q^1$ 은 (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술포닐-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_3$  기는 각각의 상기  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노 및 디-[(1-6C)알킬]아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^7$ 은 직접 결합이거나 O 및  $\text{N(R}^{15}\text{)}$ 로부터 선택되며,  $R^{15}$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{14}$ 는 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환체를 선택적으로 지니며,

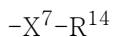
$Q^1$  기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지님;

(hh)  $Q^1$ 은 (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, 메르캅토-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-

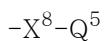
6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술피닐-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술폰닐-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 하나 이상의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬술피닐, (1-6C)알킬술폰닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노 및 디-[(1-6C)알킬]아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^7$ 은 직접 결합이거나 O 및 N( $R^{15}$ )로부터 선택되며,  $R^{15}$ 는 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $R^{14}$ 는 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되거나, 하기 식:



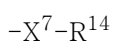
(여기서,  $X^8$ 은 직접 결합이거나 O, CO 및 N( $R^{17}$ )로부터 선택되며,  $R^{17}$ 은 수소 또는 (1-8C)알킬이며,  $Q^5$ 는 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬(이들은 할로게노, 히드록시, (1-8C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님)임)의 기로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환체를 지님;

(ii)  $Q^1$ 은 (1-8C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 1, 2 또는 3개의 할로게노 또는 (1-8C)알킬 치환체 및/또는 히드록시, 아미노, 시아노, 카르복시, 카르바모일, 우레이도, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, (1-8C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노 및 디-[(1-6C)알킬]아미노로부터 선택되거나, 하기 식:



(여기서,  $X^7$ 은 직접 결합이며,  $R^{14}$ 는 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임)의 기로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님;

(jj)  $Q^1$ 은 (1-8C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬 또는 (1-6C)알킬티오-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, (1-8C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, 히드록시-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 및 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님;

(kk)  $Q^1$ 은 (1-8C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬술포닐-(1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬이거나,  $Q^1$ 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기 CH,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 아미노, 시아노, 카르바모일, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-8C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, 히드록시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬 및 헤테로시클릴-(1-6C)알킬로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님;

(ll)  $Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-에틸아미노프로필, 4-에틸아미노부틸, 5-에틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸, 5-디메틸아미노펜틸, 디에틸아미노메틸, 2-디에틸아미노에틸, 3-디에틸아미노프로필, 4-디에틸아미노부틸 또는 5-디에틸아미노펜틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 옥사졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 피리딜메틸, 피리미디닐메틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로푸라닐메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 테트라히드로티오피라닐메틸, 피롤리닐메틸, 피롤리디닐메틸, 이미다졸리디닐메틸, 피라졸리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 테트라히드로-1,4-티아지닐메틸, 2-(테트라히드로-1,4-티아지닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸, 호모피페라지닐메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸 및 2-디메틸아미노에틸로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지님;

(mm)  $Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 알릴, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 3-시아노프로필, 1-시아노-1-메틸에틸, 4-시아노부틸, 5-시아노펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-

에틸아미노프로필, 4-에틸아미노부틸, 5-에틸아미노펜틸, 1-이소프로필-1-메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸, 5-디메틸아미노펜틸, 디에틸아미노메틸, 2-디에틸아미노에틸, 3-디에틸아미노프로필, 4-디에틸아미노부틸, 5-디에틸아미노펜틸, 2-메틸술폰닐에틸, 3-메틸술폰닐프로필, 아세트아미도메틸 또는 1-아세트아미도에틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 푸릴메틸, 2-푸릴에틸, 티에닐메틸, 2-티에닐에틸, 옥사졸릴메틸, 2-옥사졸릴에틸, 이속사졸릴메틸, 2-이속사졸릴에틸, 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 피라졸릴메틸, 2-피라졸릴에틸, 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에틸, 트리아졸릴메틸, 2-트리아졸릴에틸, 옥사디아졸릴메틸, 2-옥사디아졸릴에틸, 티아디아졸릴메틸, 2-티아디아졸릴에틸, 테트라졸릴메틸, 2-테트라졸릴에틸, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피라지닐메틸, 2-피라지닐에틸, 피리다지닐메틸, 2-피리다지닐에틸, 피리미디닐메틸, 2-피리미디닐에틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로푸라닐메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 테트라히드로티오피라닐메틸, 1,3-디옥솔라닐메틸, 1,4-디옥사닐메틸, 피롤리닐메틸, 피롤리디닐메틸, 이미다졸리디닐메틸, 피라졸리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 테트라히드로-1,4-티아지닐메틸, 2-(테트라히드로-1,4-티아지닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸, 호모피페라지닐메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 아미노, 시아노, 카르바모일, 메톡시, 에톡시, 메틸술폰, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 피발로일, 아세트아미도, 프로피온아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피페리디닐메틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸 및 호모피페라지닐메틸로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지닌;

(nn)  $Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸 또는 5-디메틸아미노펜틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐메틸, 이미다졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸, 호모피페라지닐메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며  $Q^1$  기 내의 임의의 그러한 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 아미노메틸, 메틸아미노메틸 및 디메틸아미노메틸로부터 선택되는 추가의 치환체를 선택적으로 지닌;

(oo)  $Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 알릴, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 3-시아노프로필, 1-시아노-1-메틸에틸, 4-시아노부틸, 5-시아노펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-에틸아미노프로필, 4-에틸아미노부틸, 5-에틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸, 5-디메틸

아미노펜틸, 디에틸아미노메틸, 2-디에틸아미노에틸, 3-디에틸아미노프로필, 4-디에틸아미노부틸, 5-디에틸아미노펜틸, 2-메틸술폰닐에틸 또는 아세트아미도메틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 옥사졸릴메틸, 이속사졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 테트라졸릴메틸, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피라지닐메틸, 2-피라지닐에틸, 피리다지닐메틸, 2-피리다지닐에틸, 피리미디닐메틸, 2-피리미디닐에틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로푸라닐메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 1,3-디옥솔라닐메틸, 1,4-디옥사닐메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸 또는 호모피페라지닐메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 아미노, 시아노, 카르바모일, 메톡시, 에톡시, 메틸술폰닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니며  $Q^1$  기 내의 임의의 그러한 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피페리디닐메틸 및 피페라지닐메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지닌;

(pp)  $X^1-Q^1$  기는  $\alpha$ -아미노 카르복스아미도기임;

(qq)  $X^1-Q^1$  기는 자연 발생  $\alpha$ -아미노 카르복스아미도기임;

(rr)  $X^1-Q^1$  기는 글리실아미노, 사르코실아미노, (N,N-디메틸글리실)아미노, 글리실글리실아미노, L-알라닐아미노, 2-메틸알라닐아미노, (N-메틸알라닐)아미노, (2S)-2-아미노부타노일아미노, L-발릴아미노, (N-메틸-L-발릴)아미노, 2-아미노펜트-4-인오일아미노, 2-아미노펜타노일아미노, L-이소류실아미노, L-류실아미노, 2-메틸-1-류실아미노, (N-메틸-1-류실)아미노, 세릴아미노, (O-메틸-1-세릴)아미노, (N-메틸-1-세릴)아미노, (O-메틸-1-호모세릴)아미노, L-트레오닐아미노, (S-메틸-1-시스테인일)아미노, (5-메틸-1-호모시스테인일)아미노, L-메티오닐아미노, (N-메틸-1-리실)아미노, (N-메틸-1-오르니틸)아미노, D-아스파라기닐아미노, D-글루타미닐아미노, L-티로실아미노, 프롤릴아미노 및 히스티딜아미노로부터 선택됨.

본 발명의 특정 화합물은,

p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되고, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소 또는 메틸이며;

q는 0이거나 q는 1이고  $R^3$  기는 메틸이며;

r은 0이거나 r은 1이고  $R^4$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하며;

$X^1$ 은  $NHCO$ ,  $NHCONH$ ,  $NHCOCH_2O$ ,  $NHCOCH_2NH$  및  $NHCOCH_2NHCO$ 로부터 선택되며;

$Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸 또는 5-디메틸아미노펜틸이거나,  
 $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐메틸, 이미다졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 인돌리온, 이소인돌리닐, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 피페리디닐옥시메틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸, 호모피페라지닐메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아민으로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,  $Q^1$  기 내의 임의의 그러한 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 아미노메틸, 메틸아미노메틸 및 디메틸아미노메틸로부터 선택되는 추가의 치환체를 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되고, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소 또는 메틸이며;

q는 0이거나 q는 1이고  $R^3$  기는 메틸이며;

r은 0이거나 r은 1이고  $R^4$  기는 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

$X^1$ 은  $CO$ ,  $NHCO$ ,  $N(Me)CO$ ,  $CONH$ ,  $CON(Me)$ ,  $NHCONH$ ,  $NHCOCH_2O$ ,  $NHCOCH_2NH$  및  $NHCOCH_2NHCO$ 로부터 선택되며;

$Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 알릴, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 3-시아노프로필, 1-시아노-1-메틸에틸, 4-시아노부틸, 5-시아노펜틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 5-메틸아미노펜틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-에틸아미노프로필, 4-에틸아미노부틸, 5-에틸아미노펜틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 4-디메틸아미노부틸, 5-디메틸아미노펜틸, 디에틸아미노메틸, 2-디에틸아미노에틸, 3-디에틸아미노프로필, 4-디에틸아미노부틸, 5-디에틸아미노펜틸, 2-메틸술폰에틸 또는 아세트아미도메틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 옥사졸릴메틸, 이속사졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 테트라졸릴메틸, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피라지닐메틸, 2-피라지닐에틸, 피리다지닐메틸, 2-피리다지닐에틸, 피리미디닐메틸, 2-피리미디닐에틸, 테트라히드로푸라닐, 테트

라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로푸라닐메틸, 테트라히드로피라닐메틸, 1,3-디옥솔라닐메틸, 1,4-디옥사닐메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 2-(모르폴리닐)에틸, 피페리디닐메틸, 2-(피페리디닐)에틸, 호모피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 2-(피페라지닐)에틸 또는 호모피페라지닐메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 아미노, 시아노, 카르바모일, 메톡시, 에톡시, 메틸술포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니며,  $Q^1$  기 내의 임의의 그러한 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피페리디닐메틸 및 피페라지닐메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1 또는 2이며, 제1  $R^1$  기는 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되고, 선택적 제2  $R^1$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소 또는 메틸이며;

q는 0이거나 q는 1이고  $R^3$  기는 메틸이며;

r은 0이거나 r은 1이고  $R^4$  기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 메톡시, 메틸아미노 및 디메틸아미노로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하고 글리실아미노, 사르코실아미노, (N,N-디메틸글리실아미노, 글리실글리실아미노, L-알라닐아미노, 2-메틸알라닐아미노, (N-메틸알라닐)아미노, (2S)-2-아미노부타노일아미노, L-발릴아미노, (N-메틸-L-발릴)아미노, 2-아미노펜트-4-인오일아미노, 2-아미노펜타노일아미노, L-이소류실아미노, L-류실아미노, 2-메틸-1-류실아미노, (N-메틸-1-류실)아미노, 세틸아미노, (O-메틸-1-세틸)아미노, (N-메틸-1-세틸)아미노, (O-메틸-1-호모세틸)아미노, L-트레오닐아미노, (S-메틸-1-시스테인일)아미노, (5-메틸-1-호모시스테인일)아미노, L-메티오닐아미노, (N-메틸-1-리실)아미노, (N-메틸-1-오르니틸)아미노, D-아스파라기닐아미노, D-글루타미닐아미노, L-티로실아미노, 프롤릴아미노 및 히스티딜아미노로부터 선택되는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며,  $R^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하고 히드록시, 카르바모일, 아세트아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소이며;

q는 0이며;

$r$ 은 0이며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하며;

$X^1$ 은 NHCO이며;

$Q^1$ 은 메틸, 아미노메틸, 2-아미노프로필, 2-아미노-2-메틸프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸 또는 5-디메틸아미노펜틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 티아졸-5-일, 티엔-3-일메틸, 이미다졸-1-일메틸, 1,2,4-티아디아졸-3-일메틸, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 3-피롤린-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 모르폴린-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 이소인돌린-1-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 피페리딘-4-일옥시메틸, 피페라진-1-일메틸 또는 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 아미노, 메틸, 메틸아미노 및 아미노메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

$p$ 는 1이며,  $R^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하고 히드록시, 아세트아미도, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시-1-메틸에틸로부터 선택되며;

$R^2$ 는 수소이며;

$q$ 는 0이며;

$r$ 은 0이거나  $r$ 은 1이며,  $R^4$  기는 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 선택되며;

$X^1-Q^1$  기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

$X^1$ 은 NHCO, N(Me)CO, CONH 또는 CON(Me)이며;

$Q^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 4-디메틸아미노부틸, 2-메틸술폰에틸 또는 아세트아미도메틸이거나,  $Q^1$ 은 페닐, 벤질, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 피라졸-3-일, 티아졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 테트라졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 티엔-3-일메틸, 옥사졸-4-일메틸, 이속사졸-3-일메틸, 이속사졸-4-일메틸, 이미다졸-1-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 2-이미다졸-1-일메틸, 2-이미다졸-2-일메틸, 2-이미다졸-4-일메틸, 피라졸-1-일메틸, 피라졸-3-일메틸, 1,2,3-트리아졸-1-일메틸, 1,2,3-트리아졸-4-일메틸, 1,2,4-옥사디아졸-3-일메틸, 1,2,3-티아디아졸-3-일메틸, 테트라졸-1-일메틸, 테트라졸-5-일메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 2-피리딘-2-일메틸, 2-피리딘-3-일메틸, 2-피리딘-4-일메틸, 피라진-2-일메틸, 2-피라진-2-일메틸, 피리다진-4-일메틸, 2-피리다진-4-일메틸, 피리미딘-2-일메틸, 피리미딘-4-일메틸, 2-피리미딘-2-일메틸, 2-피리미딘-4-일메틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 아제티딘-2-일, 3-피롤린-2-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 모르폴리노, 모르폴린-2-일, 피페리디노, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 이소인

돌린-1-일, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일메틸, 1,3-디옥솔란-2-일메틸, 1,4-디옥산-2-일메틸, 피롤리딘-2-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 피페리딘-4-일옥시메틸, 피페라진-1-일메틸 또는 2-(피페라진-1-일)에틸이며,

$Q^1$  기 내의 임의의  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기는 각각의 상기  $CH$ ,  $CH_2$  또는  $CH_3$  기 상에 히드록시, 카르바모일, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 지니며,

$Q^1$  기 내의 임의의 아릴, (3-8C)시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 메틸아미노, 디메틸아미노, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸 및 1-메틸피페리딘-4-일메틸로부터 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체를 선택적으로 지니는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며,  $R^1$ 은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

$R^2$ 는 수소이며;

q는 O이며;

r은 O이며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하고 글리실아미노, 글리실글리실아미노, L-알라닐아미노, (2S)-2-아미노부타노일아미노, L-이소류실아미노, L-류실아미노, 2-메틸-1-류실아미노 및 (N-메틸-1-류실)아미노로부터 선택되는 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며,  $R^1$ 은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

$R^2$ 는 수소이며;

q는 O이며;

r은 O이며;

$X^1-Q^1$  기는 3-위치에 위치하며;

$X^1$ 은  $NHCO$ 이며;

$Q^1$ 은 아미노메틸, 2-아미노프로필, 2-아미노-2-메틸프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 3-아미노메틸페닐, 4-아미노메틸페닐, 2-아미노시클로헥센트-1-일, 4-아미노시클로헥스-1-일, 3-아미노시클로헥스-1-일메틸, 4-아미노메틸시클로헥스-1-일, 이미다졸-1-일메틸, 5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일메틸, 피롤리딘-3-일, N-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 피페리딘-4-일옥시메틸 또는 4-메틸피페라진-1-일메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 NHCO 또는 N(Me)CO이며;

Q<sup>1</sup>은 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 아세트아미도메틸, 3-아미노메틸페닐, 4-아미노메틸페닐, 5-메틸이속사졸-3-일, 1-메틸피라졸-3-일, 1H-1,2,3-트리아졸-5-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 2-이미다졸-1-일에틸, 2-이미다졸-2-일에틸, 3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일메틸, 1H-테트라졸-5-일메틸, 2-피리딘-3-일에틸, 2-피리다진-4-일에틸, 아제티딘-2-일, 3-피롤린-2-일, N-메틸피롤리딘-2-일, 4-히드록시피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일옥시메틸 또는 피페라진-1-일메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 CONH 또는 CON(Me)이며;

Q<sup>1</sup>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-에톡시에틸, 3-에톡시프로필, 시아노메틸, 1-시아노-1-메틸에틸, 2-시아노에틸, 5-시아노펜틸, 2-아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸, 4-디메틸아미노부틸, 2-메틸술포닐에틸, 3-메톡시카르보닐프로필, 카르바모일메틸, 1-카르바모일메틸, 2-카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, N-이소프로필카르바모일메틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 피발로일메틸, 4-아미노메틸페닐, 4-아미노벤질, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 티엔-3-일메틸, 옥사졸-4-일메틸, 5-메틸이속사졸-3-일메틸, 이속사졸-4-일메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-이미다졸-2-일메틸, 2-(1H-이미다졸-1-일)에틸, 2-(1H-이미다졸-2-일)에틸, 2-(1H-이미다졸-4-일)에틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 2-피리딘-2-일에틸, 2-피리딘-3-일에틸, 2-피리딘-4-일에틸, 피라진-2-일메틸, 5-메틸피라진-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 테트라히드로피란-4-일메틸, 1,3-디옥솔란-2-일메틸 또는 1,4-디옥산-2-일메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시 또는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이거나 r은 1이며, R<sup>4</sup> 기는 플루오로 및 메틸로부터 선택되며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3- 또는 4-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 CO이며;

Q<sup>1</sup>은 2-카르바모일피롤리딘-1-일, 2-메톡시메틸피롤리딘-1-일, 4-아미노피페리딘-1-일, 4-아미노메틸피페리딘-1-일, 3-시아노메틸피페리딘-1-일, 3-옥소피페라진-1-일, 4-(1-메틸피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일 또는 5-옥소-1,4-디아제판-1-일인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 추가의 특정 화합물은,

p는 1이며, R<sup>1</sup>은 3-위치에 위치하는 히드록시메틸 기이며;

R<sup>2</sup>는 수소이며;

q는 0이며;

r은 0이며;

X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> 기는 3-위치에 위치하며;

X<sup>1</sup>은 NHCO이며;

Q<sup>1</sup>은 3-아미노메틸페닐, 4-아미노메틸페닐, 2-아미노시클로헥스-1-일, 4-아미노시클로헥스-1-일, 3-아미노시클로헥스-1-일메틸, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 또는 피페리딘-4-일옥시메틸인 것인

화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다.

본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어, 이하에 나타난 실시예 1에 개시되어 있는 화학식 I의 피리미딘 유도체이다.

본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-4-일카르보닐아미노페닐)-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-[3-(2-피페라진-1-일아세트아미도)페닐]-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-[3-(2-피페리딘-4-일옥시아세트아미도)페닐]-피리미딘 및

4-[3-(3-아미노메틸벤즈아미도)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘.

본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[4-메틸-3-(피페리딘-4-일카르보닐아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘,

4-[6-플루오로-3-(피페리딘-3-일카르보닐아미노)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-[4-플루오로-3-(피페리딘-3-일카르보닐아미노)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페라진-1-일카르보닐아미노페닐)-피리미딘,

4-[6-플루오로-3-(피페라진-1-일카르보닐아미노)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘,

2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노-4-(6-플루오로-3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[3-(N-메틸-N-피페리딘-4-일카르보닐아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도]페닐}-6-모르폴리노피리미딘,

4-{4-[(2S)-2-히드록시시클로헥산카르복사아미도]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{4-[N-(N-메틸글리실)아미노]페닐}-6-모르폴리노피리미딘,

4-{4-[N-(N-에틸글리실)아미노]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-{4-[N-(N-아세틸글리실)아미노]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(4-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-(4-{N-[(4R)-4-히드록시-L-프로릴]아미노}페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-(4-아제티딘-2-일카르보닐아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(4-{2-[(3S)-피페리딘-3-일]아세트아미도}페닐)-피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-[4-(2-피페리딘-4-일옥시아세트아미도)페닐]-피리미딘,

4-[4-(3-아미노메틸벤즈아미도)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-[4-(4-아미노메틸벤즈아미도)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(4-피라진-2-일카르보닐아미노페닐)피리미딘 및

2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-[4-(3-피리딘-3-일프로피온아미도)페닐]-피리미딘.

본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{3-[N-(N-이소프로필카르바모일메틸)카르바모일]페닐}-6-모르폴리노피리미딘,

4-[3-(N-시아노메틸카르바모일)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-{3-[N-(4-아미노메틸페닐)카르바모일]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{3-[N-(2-이미다졸-1-일에틸)카르바모일]페닐}-6-모르폴리노피리미딘,

4-{3-[N-(4-아미노벤질)카르바모일]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{3-[N-메틸-N-(4-피리딜메틸)카르바모일]페닐}-6-모르폴리노피리미딘 및

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[4-(N-메틸카르바모일)페닐]-6-모르폴리노피리미딘.

본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:

4-{3-[4-(아미노메틸)피페리딘-1-일카르보닐]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

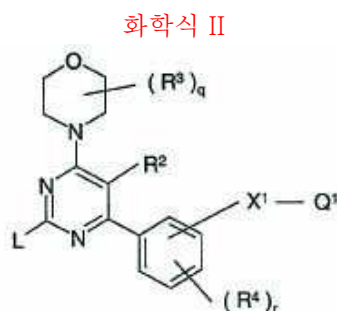
4-{3-[(2R)-2-카르바모일피롤리딘-1-일카르보닐]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘,

4-{3-[(2S)-2-카르바모일피롤리딘-1-일카르보닐]페닐}-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 및

2-(3-히드록시메틸페닐)-4-{3-[4-(1-메틸피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일카르보닐]페닐}-6-모르폴리노피리미딘.

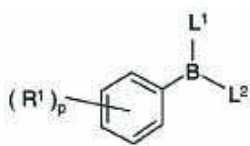
화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그는 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용가능한 것으로 공지된 임의의 공정으로 제조될 수도 있다. 그러한 공정은, 화학식 I의 피리미딘 유도체의 제조에 사용될 때, 본 발명의 추가의 특징부로서 제공되며 이는 하기의 대표적인 변형 공정에 의해 예시되며, 여기서, p, R, R, q, R<sup>3</sup>, r, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> 및 Q<sup>1</sup>은 달리 나타내지 않는 한 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 갖는다. 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 절차로 얻어질 수 있다. 그러한 출발 물질의 제조는 하기의 대표적인 변형 공정과 함께 그리고 첨부되는 실시예 내에 기술되어 있다. 대안적으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학자의 통상적인 기술에 속하는 것으로, 예시된 것과 유사한 절차로 얻을 수 있다.

(a) 편리하게는 적합한 촉매의 존재 하에, 하기 화학식 II의 피리미딘 유도체와 하기 화학식 III의 유기붕소 시약의 반응.



(여기서, L은 치환가능한 기이며, R<sup>2</sup>, q, R<sup>3</sup>, r, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> 및 Q<sup>1</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호되는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

## 화학식 III



(여기서, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 적합한 리간드이고,  $p$  및  $R^1$ 은, 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법으로 제거된다)

적합한 치환가능한 기  $L$ 은, 예를 들어, 할로게노, 알콕시, 아릴옥시 또는 술폰일옥시 기, 예를 들어, 클로로, 브로모, 메톡시, 페녹시, 펜타플루오로페녹시, 메탄술폰일옥시 또는 톨루엔-4-술폰일옥시 기이다.

아릴-붕소 시약의 붕소 원자 상에 존재하는 리간드  $L^1$  및  $L^2$ 에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 히드록시, (1-4C)알콕시 또는 (1-6C)알킬 리간드, 예를 들어, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 리간드를 포함한다. 대안적으로는, 리간드  $L^1$  및  $L^2$ 는 이들이 부착되는 붕소 원자와 함께 고리를 형성하도록 결합될 수도 있다. 예를 들어,  $L^1$  및  $L^2$ 는 그가 부착되는 붕소 원자와 함께 환형 보론산 에스테르 기를 형성하도록 옥시-(2-4C)알킬렌-옥시 기, 예를 들어, 옥시에틸렌옥시 또는 옥시트리메틸렌옥시 기를 정의할 수도 있다. 특히 적합한 유기붕소 시약은, 예를 들어, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 가 히드록시, 이소프로폭시 또는 에틸 기인 화합물을 포함한다.

이 반응에 적합한 촉매는, 예를 들어, 금속 촉매, 예를 들어, 팔라듐(O), 팔라듐(II), 니켈(O) 또는 니켈(II) 촉매, 예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O), 염화팔라듐(II), 브롬화팔라듐(II), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈(O), 염화니켈(II), 브롬화니켈(II), 비스(트리페닐포스핀)니켈(II) 클로라이드 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)을 포함한다. 또한, 자유 라디칼 개시제, 예를 들어 아조 화합물, 예를 들어, 아조(비스이소부티로니트릴)이 편리하게 첨가될 수도 있다. 편리하게는, 이 반응은 적합한 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어, 소듐 tert-부톡사이드, 또는, 예를 들어 알칼리 금속 아마이드, 예를 들어, 소듐 헥사메틸디실라잔, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어, 수소화나트륨의 존재 하에 실시될 수도 있다.

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어, 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄, 방향족 용매, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌, 또는 알코올, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올의 존재 하에 실시되며, 이 반응은 편리하게는 예를 들어 10 내지 250°C의 범위, 바람직하게는 40 내지 120°C의 범위의 온도에서 실시된다.

화학식 III의 아릴-붕소 시약은 유기 화학자의 통상적인 기술 내에 속하는 유기 화학의 표준 절차에 의해, 예를 들어, 아릴-금속 시약(여기서, 금속은 예를 들어 그리냐르 (Grignard) 시약의 리튬 또는 마그네슘 할라이드 부분임)과, 식  $L-B(L^1)(L^2)$ 의 유기붕소 화합물(여기서,  $L$ 은 상기에 정의된 치환가능한 기임)의 반응에 의해 얻어질 수도 있다. 바람직하게는, 식  $L-B(L^1)(L^2)$ 의 화합물은 붕산 또는 트리-(1-4C)알킬 보레이트, 예를 들어, 트리-이소프로필 보레이트이다.

대안적인 절차에 있어서, 화학식 III의 아릴-붕소 시약은 식 아릴-M(여기서,  $M$ 은 금속 원자 또는 금속 기 (적합한 리간드를 지니는 금속 원자임)임)의 유기금속 화합물로 대체될 수도 있다. 금속 원자에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어 리튬 및 구리를 포함한다. 금속 기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 주석, 규소, 지르코늄, 알루미늄, 마그네슘, 수은 또는 아연 원자를 함유하는 기를 포함한다. 그러한 금속 기 내의 적합한 리간드는, 예를 들어, 히드록시기, (1-6C)알킬기, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸 기, 할로게노 기, 예를 들어, 클로로, 브로모 및 요오도 기, 및 (1-6C)알콕시기, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시 기를 포함한다. 식 아릴-M의 특정 유기금속 화합물로는, 예를 들어, 유기주석 화합물, 예를 들어, 식 아릴-SnBu<sub>3</sub>의 화합물, 유기규소 화합물, 예를 들어, 식 아릴-Si(Me)F<sub>2</sub>의

화합물, 유기지르코늄 화합물, 예를 들어, 식 아릴-ZrCl<sub>3</sub>의 화합물, 유기알루미늄 화합물, 예를 들어, 식 아릴-AlEt<sub>2</sub>의 화합물, 유기마그네슘 화합물, 예를 들어, 식 아릴-MgBr의 화합물, 유기수은 화합물, 예를 들어, 식 아릴-HgBr의 화합물, 또는 유기아연 화합물, 예를 들어, 식 아릴-ZnBr의 화합물이 있다.

보호기는 일반적으로 당해 기의 보호에 적절한 것으로 숙련된 화학자에게 공지되거나 문헌에 기술되어 있는 임의의 기로부터 선택될 수도 있으며 통상적인 방법으로 도입될 수도 있다. 보호기는 당해 보호기의 제거에 적절한 것으로 숙련된 화학자에게 공지되어 있거나 문헌에 기술되어 있는 임의의 편리한 방법으로 제거될 수도 있으며, 그러한 방법은 분자 중의 다른 곳의 기를 최소한 방해하면서 보호기의 제거를 수행하도록 선택된다.

보호기의 구체예가 편리함을 위하여 하기에 주어지고 있으며, 예를 들어 저급 알킬에서와 같이 "저급"이라는 것은 적용되는 기의 탄소 원자수가 바람직하게는 1-4임을 나타낸다. 상기 예는 총망라하는 것이 아님이 이해될 것이다. 보호기의 제거 방법의 구체예가 하기에 주어지고 있는 경우, 이는 상기와 유사하게 총망라하는 것이 아니다. 구체적으로 언급되지 않은 보호기의 사용 및 탈보호 방법은 물론 본 발명의 범주 내에 속한다.

카르복시 보호기는 에스테르 형성 지방족 또는 아릴지방족 알코올 잔기 또는 에스테르 형성 실란올 잔기일 수 있다 (상기 알코올 또는 실란올은 바람직하게는 1-20개의 탄소 원자를 함유한다). 카르복시 보호기의 예에는 직쇄 또는 분지쇄 (1-12C)알킬기 (예를 들어, 이소프로필, 및 tert-부틸); 저급 알콕시-저급 알킬기 (예를 들어, 메톡시메틸, 에톡시메틸 및 이소부톡시메틸); 저급 아실옥시-저급 알킬기 (예를 들어, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸 및 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카르보닐옥시-저급 알킬기 (예를 들어, 1-메톡시카르보닐옥시에틸 및 1-에톡시카르보닐옥시에틸); 아릴-저급 알킬기 (예를 들어, 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 벤즈히드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬)실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬)실릴-저급 알킬기 (예를 들어, 트리메틸실릴에틸); 및 (2-6C)알케닐기 (예를 들어, 알릴)가 포함된다. 카르복실 보호기의 특히 적절한 제거 방법은 예를 들어, 산-, 염기-, 금속- 또는 효소-촉매된 절단을 포함한다.

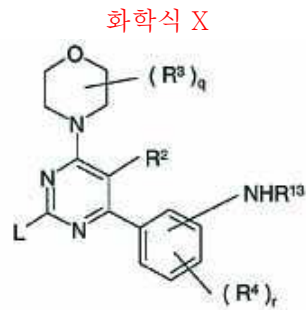
히드록시 보호기의 예에는 저급 알킬기 (예를 들어, tert-부틸), 저급 알케닐기 (예를 들어, 알릴); 저급 알카노일기 (예를 들어, 아세틸); 저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기 (예를 들어, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리(저급 알킬)실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴) 및 아릴-저급 알킬기 (예를 들어, 벤질)가 포함된다.

아미노 보호기의 예에는 포르밀, 아릴-저급 알킬기 (예를 들어, 벤질 및 치환 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질 및 2,4-디메톡시벤질, 및 트리페닐메틸); 디-4-아니실메틸 및 푸릴메틸 기; 저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기 (예를 들어, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리알킬실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴); 알킬리덴 (예를 들어, 메틸리덴) 및 벤질리덴 및 치환 벤질리덴 기가 포함된다.

히드록시 및 아미노 보호기의 적절한 제거 방법은 예를 들어 2-니트로벤질옥시카르보닐과 같은 기에 있어서의 산-, 염기-, 금속- 또는 효소-촉매된 가수분해, 벤질과 같은 기에 있어서의 수소화 및 2-니트로벤질옥시카르보닐과 같은 기에 있어서의 광분해를 포함한다.

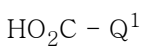
독자는 반응 조건 및 시약에 대한 일반적인 지침에 대하여 문헌[Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992]을 참조하고, 보호기에 대한 일반적인 안내에 대해서는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition, by T. Green et al, also published by John Wiley & Son]을 참조한다.

화학식 II의 피리미딘 출발 물질은 하기 설명되어 있는 실시예에 개시되어 있는 것과 같은 통상적인 절차로 얻을 수 있다. 예를 들어, X<sup>1</sup>이 N(R<sup>13</sup>)CO인 화학식 II의 화합물의 제조에 있어서는, 하기 화학식 X의 아민을 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 상기에 정의되어 있는 바와 같은 하기 화학식 V의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체로 아실화할 수 있다.



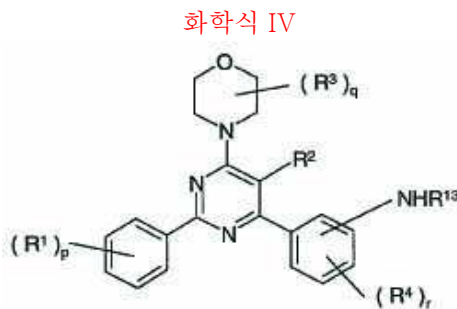
(여기서, L, R<sup>2</sup>, q, R<sup>3</sup>, r, R<sup>4</sup> 및 R<sup>13</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

화학식 V



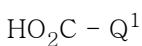
(여기서, Q<sup>1</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

(b) X<sup>1</sup>이 N(R<sup>13</sup>)CO인 화학식 I의 화합물의 제조에 있어서, 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에 하기 화학식 IV의 아민의, 하기 화학식 V의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응.



(여기서, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, q, R<sup>3</sup>, r, R<sup>4</sup> 및 R<sup>13</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

화학식 V



(여기서, Q<sup>1</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

적합한 염기로는, 예를 들어, 유기 아민 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린 또는 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 아미드, 예를 들어, 소듐 헥사메틸디실라잔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어, 수소화나트륨이 있다.

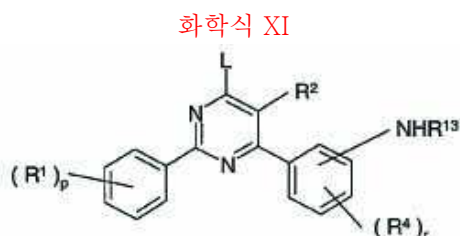
화학식 V의 카르복실산의 적합한 반응성 유도체로는, 예를 들어, 아실 할라이드, 예를 들어, 카르복실산과 무기 산 클로라이드, 예를 들어 티오닐 클로라이드의 반응에 의해 형성되는 아실 클로라이드; 혼합 무수물, 예를 들어, 카르복실산과 클로

로포르메이트, 예를 들어 이소부틸 클로로포르메이트의 반응에 의해 형성되는 무수물; 활성 에스테르, 예를 들어, 카르복실산과, 페놀, 예를 들어 펜타플루오로페닐의 반응, 에스테르, 예를 들어 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트의 반응, 또는 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 N-히드록시벤조트리아졸의 반응에 의해 형성되는 에스테르; 아실 아지드, 예를 들어, 카르복실산과 아지드, 예를 들어 디페닐포스포릴 아지드의 반응에 의해 형성되는 아지드; 아실 시아나이드, 예를 들어 산과 시아나이드, 예를 들어 디에틸포스포릴 시아나이드의 반응에 의해 형성되는 시아나이드; 또는 카르복실산과, 카르보디이미드, 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드의 반응 또는 우로늄 화합물, 예를 들어 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (V)의 반응 생성물이 있다.

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어 알코올 또는 에스테르, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로젠화 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매, 예를 들어 톨루엔의 존재 하에 실시된다. 편리하게는, 이 반응은 쌍극성 비양성자성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸술폰의 존재 하에 실시하는 것이 편리하다. 이 반응은 편리하게는 예를 들어 0 내지 120℃의 범위의 온도, 바람직하게는 주위 온도에서 또는 거의 주위 온도에서 실시한다.

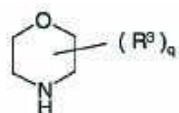
화학식 IV의 피리미딘 출발 물질은 통상적인 절차, 예를 들어 하기에 설명되어 있는 실시예에 개시되어 있는 것으로 얻어질 수 있다.

예를 들어, 하기 화학식 XI의 피리미딘을 하기 화학식 VII의 모르폴린과 반응시킬 수 있다.



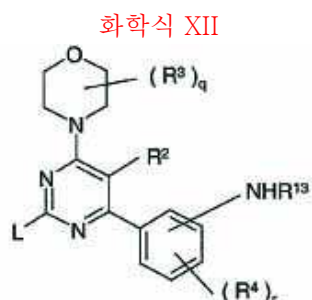
(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기이며, p, R¹, R², r, R⁴ 및 R¹³은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

화학식 VII



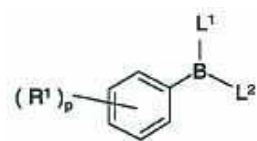
(여기서, q 및 R³은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)  
(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

대안적으로는, 하기 화학식 XII의 피리미딘을, 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 하기 화학식 III의 유기붕소 시약과 반응시킬 수 있다.



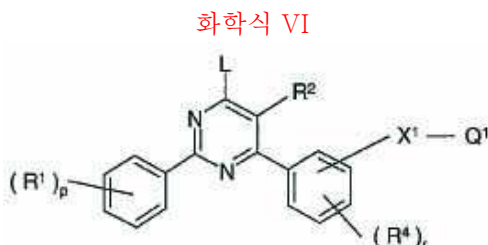
(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기이며,  $R^2$ , q,  $R^3$ , r,  $R^4$  및  $R^{13}$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

### 화학식 III



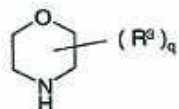
(여기서, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 상기에 정의되어 있는 바와 같이 적합한 리간드이고, p 및  $R^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

(c) 하기 화학식 VI의 피리미딘과 하기 화학식 VII의 모르폴린의 반응.



(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기이며, p,  $R^1$ ,  $R^2$ , r,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

### 화학식 VII



(여기서, q 및  $R^3$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

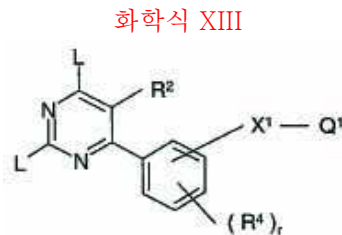
이 반응은 편리하게는 적합한 산의 존재 하에 또는 적합한 염기의 존재 하에 실시될 수 있다. 적합한 산으로는 예를 들어 무기 산, 예를 들어, 염화수소산 또는 브롬화수소산이 있다. 적합한 염기로는 예를 들어 유기 아민 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린 또는 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 아미드, 예를 들어, 소듐 헥사메틸디실라잔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어, 수산화나트륨이 있다.

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어, 알코올 또는 에스테르, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로겐화 용매, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매, 예를 들어, 톨루엔, 또는 쌍극성 비양성자성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸술폭시드의 존재 하에 실시된다. 이 반응은 편리하게는 예를 들어 0 내지 250°C의 범위, 바람직하게는 25 내지 150°C의 범위의 온도에서 실시된다.

전형적으로는, 화학식 VI의 피리미딘은 비양성자성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에, 편리하게는 적합한 염기, 예를 들어, 탄산칼륨 또는 소듐 헥사메틸디실라잔의 존재 하에, 그리고 예를 들어 0 내지 200℃의 범위, 바람직하게는 예를 들어 25 내지 150℃의 범위의 온도에서 화학식 VII의 모르폴린과 반응시킬 수도 있다.

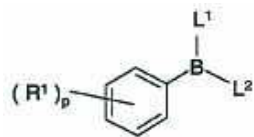
화학식 VI의 피리미딘 출발 물질은 통상적인 절차, 예를 들어 하기에 설명되어있는 실시예에 개시되어 있는 것으로 얻어질 수 있다.

예를 들어, 하기 화학식 XIII의 피리미딘을, 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 하기 화학식 III의 유기붕소 시약과 반응시킬 수 있다.



(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기이며,  $R^2$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)

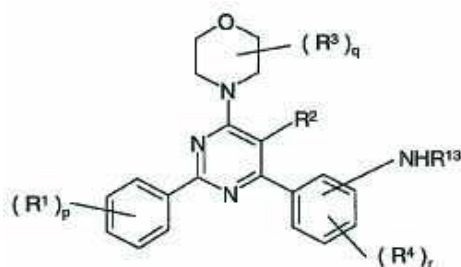
화학식 III



(여기서, 각각의  $L^1$  및  $L^2$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며 상기에 정의되어 있는 바와 같이 적합한 리간드이고,  $p$  및  $R^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

(d)  $X^1$ 이  $N(R^{13})CON(R^{13})$ 인 화학식 I의 화합물의 제조에 있어서, 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 포스젠, 또는 그의 화학적 등가체와, 하기 화학식 IV의 아민 및 하기 화학식 VIII의 아민의 커플링 반응.

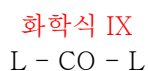
화학식 IV



화학식 VIII  
 $R^{13}NH - Q^1$

(여기서,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $q$ ,  $R^3$ ,  $r$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$  및  $Q^1$ 은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

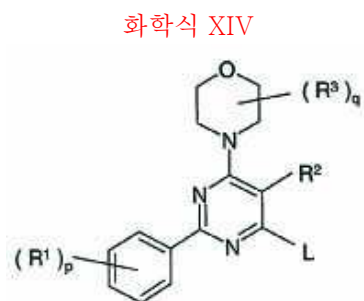
포스겐의 적합한 화학적 등가체로는 예를 들어 하기 화학식 IX:



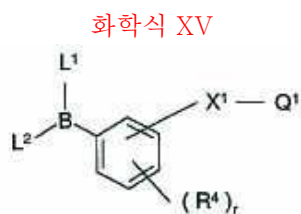
(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 적합한 치환가능한 기임)의 화합물이 있다. 예를 들어, 적합한 치환가능한 기 L로는, 예를 들어, 알콕시, 아릴옥시 또는 술폰일옥시 기, 예를 들어, 메톡시, 페녹시, 메탄술폰일옥시 또는 톨루엔-4-술폰일옥시 기가 있다. 대안적으로는, 포스겐의 적합한 화학적 등가체로는 카르보네이트 유도체, 예를 들어, 디숙신이미도 카르보네이트가 있다.

이 반응은 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같이 적합한 불활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 예를 들어 0 내지 120℃의 범위의 온도, 바람직하게는 주위 온도에서 또는 거의 주위 온도에서 실시된다.

(e) 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 촉매의 존재 하에 하기 화학식 XIV의 피리미딘과 하기 화학식 XV의 유기붕소 시약의 반응.



(여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기이며, p, R¹, R², q 및 R³은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)



(여기서, 각각의 L¹ 및 L²는 동일하거나 상이할 수 있으며, 상기에 정의되어 있는 바와 같이 붕소 원자를 위한 적합한 리간드이고, r, R⁴, X¹ 및 Q¹은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

편리하게는, 이 반응은 적합한 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어, 소듐 tert-부톡사이드, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 아마이드, 예를 들어, 소듐 헥사메틸디실라잔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어, 수소화나트륨의 존재 하에 실시될 수 있다.

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어, 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄, 방향족 용매, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌, 또는 알코올, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올의 존재 하에 실시되며, 이 반응은 편리하게는 예를 들어 10 내지 250℃의 범위, 바람직하게는 40 내지 150℃의 범위의 온도에서 실시된다.

화학식 XV의 아릴-붕소 시약은 유기 화학자의 통상적인 기술 내에 속하는 유기 화학의 표준 절차에 의해, 예를 들어, 아릴-금속 시약(여기서, 금속은 예를 들어 그리나르 시약의 리튬 또는 마그네슘 할라이드 부분임)과, 식  $L-B(L^1XL^2)$  (여기서, L은 상기에 정의되어 있는 바와 같이 치환가능한 기임)의 유기붕소 화합물의 반응에 의해 얻어질 수 있다. 바람직하게는, 식  $L-B(L^1)(L^2)$ 의 화합물은 예를 들어 붕산 또는 트리-(1-4C)알킬 보레이트, 예를 들어, 트리-이소프로필 보레이트이다.

대안적인 절차에 있어서, 화학식 XV의 아릴-붕소 시약은 식 아릴-M의 유기금속 화합물로 대체될 수도 있으며, 여기서, M은 금속 원자 또는 금속 기 (이는 적합한 리간드를 지니는 금속 원자임)이다. 금속 원자에 있어서의 적합한 의미는 예를 들어 리튬 또는 구리를 포함한다. 금속 기에 있어서의 적합한 의미는, 예를 들어, 주석, 규소, 지르코늄, 알루미늄, 마그네슘, 수은 또는 아연 원자를 함유하는 기를 포함한다. 그러한 금속 기 내의 적합한 리간드는, 예를 들어, 히드록시기, (1-6C)알킬기, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸 기, 할로게노기, 예를 들어, 클로로, 브로모 및 요오도 기, 및 (1-6C)알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시 기를 포함한다. 식 아릴-M의 특정 유기금속 화합물로는 예를 들어 유기주석 화합물, 예를 들어, 식 아릴-SnBu<sub>3</sub>의 화합물, 유기규소 화합물, 예를 들어, 식 아릴-Si(Me)F<sub>2</sub>의 화합물, 유기지르코늄 화합물, 예를 들어, 식 아릴-ZrCl<sub>3</sub>의 화합물, 유기알루미늄 화합물, 예를 들어, 식 아릴-AlEt<sub>2</sub>의 화합물, 유기마그네슘 화합물, 예를 들어, 식 아릴-MgBr의 화합물, 유기수은 화합물, 예를 들어, 식 아릴-HgBr의 화합물, 또는 유기아연 화합물, 예를 들어, 식 아릴-ZnBr의 화합물이 있다.

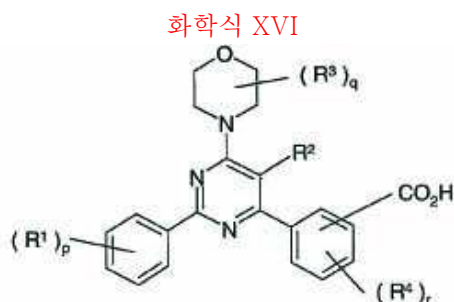
화학식 XIV의 피리미딘 출발 물질은 통상적인 절차, 예를 들어, 하기에 설명되어 있는 실시예에 개시되어 있는 것에 의해 얻어질 수 있다.

(f) X<sup>1</sup>이 CON(R<sup>13</sup>)인 화합물의 제조에 있어서, 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 상기에 정의되어 있는 바와 같은 하기 화학식 VIII의 아민의, 하기 화학식 XVI의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응.

화학식 VIII



(여기서, R<sup>13</sup> 및 Q<sup>1</sup>은 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)



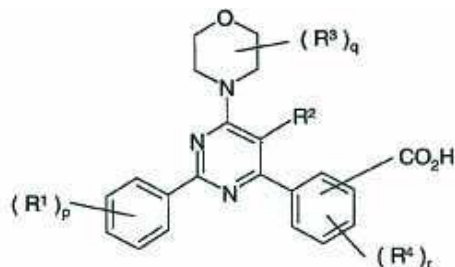
(여기서, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, q, R<sup>3</sup>, r 및 R<sup>4</sup>는 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어, 알코올 또는 에스테르, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로젠화 용매, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매, 예를 들어, 톨루엔의 존재 하에 실시된다. 편리하게는, 이 반응은 쌍극성 비양성자성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸술폰의 존재 하에 실시하는 것이 편리하다. 이 반응은 편리하게는 예를 들어 0 내지 120°C 범위의 온도, 바람직하게는 주위 온도 또는 거의 주위 온도에서 실시한다.

화학식 XVI의 피리미딘 출발 물질은 하기에 설명되어 있는 실시예에 개시된 것과 유사한 통상적인 절차로 얻을 수 있다.

(g)  $X^1$ 이 CO이며  $Q^1$ 이 N-결합된 헤테로시클릴기인 화합물의 제조에 있어서, 편리하게는 상기에 정의되어 있는 바와 같이 적합한 염기의 존재 하에, N-함유 복소환식 화합물(여기서, 필요할 경우 임의의 작용기는 보호됨)의, 상기에 정의되어 있는 바와 같은 하기 화학식 XVI의 카르복실산 또는 그의 반응성 유도체를 이용한 아실화 반응.

화학식 XVI



(여기서, p,  $R^1$ ,  $R^2$ , q,  $R^3$ , r 및  $R^4$ 는 필요할 경우 임의의 작용기가 보호된다는 것을 제외하고는 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)(그 후 존재하는 임의의 보호기가 통상적인 방법에 의해 제거된다)

이 반응은 편리하게는 적합한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들어, 알코올 또는 에스테르, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로젠화 용매, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매, 예를 들어, 톨루엔의 존재 하에 실시된다. 편리하게는, 이 반응은 쌍극성 비양성자성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸술폰의 존재 하에 실시되는 것이 편리하다. 이 반응은 편리하게는 예를 들어 0 내지 120°C 범위의 온도, 바람직하게는 주위 온도 또는 거의 주위 온도에서 실시된다.

화학식 I의 피리미딘 유도체는 상기에 기술되어 있는 변형 공정으로부터 유리 염기의 형태로 얻어질 수도 있거나, 대안적으로는 이것은 식 H-L (여기서, L은 상기에 정의된 의미 중 어느 것이든 가짐)의 산과의 염의 형태로 얻어질 수도 있다. 염으로부터 유리 염기를 얻기를 원할 경우, 염은 적합한 염기, 예를 들어, 유기 아민 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린 또는 디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨으로 처리될 수 있다.

화학식 I의 피리미딘 유도체의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 산 부가염이 필요할 경우, 이것은 예를 들어, 통상적인 절차를 이용하여 상기 피리미딘 유도체와, 적합한 산의 반응에 의해 얻어질 수 있다.

화학식 I의 피리미딘 유도체의 약학적으로 허용가능한 프로드러그가 필요할 경우, 이것은 통상적인 절차를 이용하여 얻어질 수도 있다. 예를 들어, 화학식 I의 피리미딘 유도체의 생체 내 절단성 (cleavable) 에스테르는, 예를 들어, 카르복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물과, 약학적으로 허용가능한 알코올의 반응에 의해, 또는 히드록시기를 함유하는 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 카르복실산의 반응에 의해 얻어질 수도 있다. 예를 들어, 화학식 I의 피리미딘 유도체의 생체 내 절단성 아마이드는, 예를 들어, 카르복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 아민의 반응에 의해 또는 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 카르복실산의 반응에 의해 얻어질 수 있다.

본원에 정의되어 있는 다수의 중간체는 신규하며 이들은 본 발명의 추가의 특징부로서 제공된다. 예를 들어, 화학식 II, IV, VI, XIV 및 XVI의 다수의 화합물은 신규한 화합물이다.

#### 생물학적 분석

하기 분석법을 이용하여 PI3 키나제 저해제, 시험관 내에서의 PI3 키나제 신호 전달 경로의 활성화의 저해제, 시험관 내에서의 MDA-MB-468 인간 유방 선암종 세포의 증식의 저해제, 및 생체 내에서의 MDA-MB-468 암종 조직의 이중익편의 누드 (nude) 생쥐에서의 성장의 저해제로서의 본 발명의 화합물의 효과를 측정할 수 있다.

#### (a) 시험관 내 효소 분석

이 분석법에서는 알파스크린 (AlphaScreen) 기술 (문헌[Gray et al, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245])을 이용하여 지질 PI(4,5)P2의 재조합 제I형 PI3K 효소에 의한 인산화를 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정하였다.

인간 PI3K의 촉매 및 조절 서브유닛을 코딩하는 DNA 단편을 표준 분자 생물학 및 PCR 클로닝 기술을 이용하여 cDNA 라이브러리로부터 분리하였다. 선택된 DNA 단편을 사용하여 바큘로바이러스 (baculovirus) 발현 벡터를 생성하였다. 특히, 각각의 p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  및 p110 $\delta$  제Ia형 인간 PI3K p110 이소폼 (isoforms)의 전장 DNA (EMBL 등록 번호: 각각 p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  및 p110 $\delta$ 에 있어서 HSU79143, S67334, Y10055)를 pDEST10 벡터 (인비트로젠 리미티드 (Invitrogen Limited), 영국 페이슬리 파운튼 드라이브 소재) 내로 서브클로닝하였다. 이 벡터는 6-His 에피토프 (epitope) 태그를 포함하는 관문-개조 (Gateway-adapted) 버전의 Fastbac1이다. 아미노산 잔기 144-1102에 상응하는 절단된 형태의 제Ib형 인간 PI3K p110 $\gamma$  이소폼 (EMBL 등록 번호: X8336A) 및 전장 인간 p85 $\alpha$  조절 서브유닛 (EMBL 등록 번호: HSP13KIN)도 6-His 에피토프 태그를 포함하는 pFastBac1 벡터 내로 서브클로닝하였다. 제Ia형 p110 작제물을 p85 $\alpha$  조절 서브유닛과 함께 동시 발현시켰다 (co-express). 표준 바큘로바이러스 발현 기술을 이용하여 바큘로바이러스 시스템에서 발현시킨 후, 발현된 단백질은 표준 정제 기술을 이용하여 His 에피토프 태그를 사용하여 정제하였다.

인간 Grp1 PH 도메인의 아미노산 263 내지 380에 상응하는 DNA를 표준 분자 생물학 및 PCR 클로닝 기술을 이용하여 cDNA 라이브러리로부터 분리하였다. 문헌[Gray et al, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245]에 기술되어 있는 바와 같이, 생성된 DNA 단편은 GST 에피토프 태그를 포함하는 pGEX 4T1 이. 콜라이 (E. coli) 발현 벡터 (아머샴 파마시아 바이오테크 (Amersham Pharmacia Biotech), 영국 에섹스 레인햄 소재) 내로 서브클로닝하였다. GST-태깅된 (tagged) Grp1 PH 도메인을 발현시키고 표준 기술을 이용하여 정제하였다.

시험 화합물은 DMSO 중 10 mM 원액으로 제조하고 필요할 경우 물로 희석시켜 최종 분석 농도 범위를 생성하였다. 각각의 화합물 희석물의 분취물 (2  $\mu$ l)을 그레이너 (Greiner) 384웰 저부피 (low volume, LV) 화이트 폴리스티렌 플레이트 (그레이너 바이오-원 (Greiner Bio-one), 영국 클라우세스테르셔 스톤하우스 브루넬 웨이 소재, 카탈로그 번호: 901)의 웰 내에 두었다. 각각의 선택된 재조합 정제 PI3K 효소 (15 ng), DiC-8-PI(4,5)P2 기질 (40  $\mu$ M; 셀 시그널즈 인크. (Cell Signals Inc.), 미국 콜롬부스, 키니어 로드 소재, 카탈로그 번호: 901), 아데노신 트리포스페이트 (ATP; 4  $\mu$ M) 및 완충제 용액 [트리스-HCl pH7.6 완충제 (40 mM, 10  $\mu$ l), 3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판술포네이트 (CHAPS; 0.04%), 디티오프레이톨 (DTT; 2 mM) 및 염화마그네슘 (10 mM)을 포함함]의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반시켰다.

최대 효소 활성에 상응하는 최소 신호를 생성하는 대조군 웰은 시험 화합물 대신 5% DMSO를 사용함으로써 생성하였다. 완전히 저해된 효소에 상응하는 최대 신호를 생성하는 대조군 웰은 시험 화합물 대신 워트마닌 (6  $\mu$ M; 칼바이오킵 (Calbiochem) / 머크 바이오사이언스 (Merck Bioscience), 영국 노팅햄 비스톤 패지 로드 소재, 카탈로그 번호: 681675)을 첨가함으로써 생성하였다. 상기 분석 용액들도 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다.

각각의 반응은 EDTA (100 mM), 소 혈청 알부민 (BSA, 0.045 %) 및 트리스-HCl pH7.6 완충제 (40 mM)의 혼합물 10  $\mu$ l를 첨가함으로써 종결시켰다.

비오틴화-DiC8-PI(3,4,5)P3 (50 nM; 셀 시그널즈 인크., 카탈로그 번호: 107), 재조합 정제 GST-Grp1 PH 단백질 (2.5 nM) 및 알파스크린 항-GST 공여체 및 수용체 비드 (100 ng; 팩커드 바이오사이언스 리미티드 (Packard Bioscience Limited), 영국 버크셔 팜부른 스테이션 로드 소재, 카탈로그 번호: 6760603M)를 첨가하고, 분석 플레이트를 암소에서 주위 온도에서 약 5 내지 20시간 동안 정치하였다. 680 nm에서의 레이저 광 여기로부터 생기는 생성된 신호는 팩커드 알파퀘스트 (Packard AlphaQuest) 기기를 사용하여 판독하였다.

PI(3,4,5)P3은 PI(4,5)P2의 PI3K 매개된 인산화의 결과로서 원위치에서 형성된다. 알파스크린 항-GST 공여체 비드와 결합되는 GST-Grp1 PH 도메인 단백질은 알파스크린 스트랩타비딘 수용체 비드와 결합되는 비오틴화 PI(3,4,5)P3과 복합체를 형성한다. 효소에 의해 생성되는 PI(3,4,5)P3은 상기 PH 도메인 단백질에의 결합에 대하여 비오틴화 PI(3,4,5)P3과 경쟁한다. 680 nm에서의 레이저 광 여기 시에, 공여체 비드 : 수용체 비드 복합체는 측정될 수 있는 신호를 생성한다. 따라서, PI(3,4,5)P3을 형성하는 PI3K 효소 활성 및 비오틴화 PI(3,4,5)P3과의 후속적인 경쟁에 의해 신호가 감소된다. PI3K 효소 저해제의 존재 하에서는 신호의 강도가 회복된다.

주어진 시험 화합물의 PI3K 효소 저해율을 IC<sub>50</sub> 값으로 표현하였다.

## (b) 시험관 내 포스포-Ser473 Akt 분석

이 분석에서는, 레이저-스캐닝에 의해 생성되는 이미지의 특징부를 신속하게 정량화하기 위하여 사용할 수 있는 플레이트 판독기인 아쿠멘 익스플로러 (Acumen Explorer)의 기술 (아쿠멘 바이오사이언스 리미티드 (Acumen Bioscience Limited))을 사용하여 평가되는 바와 같이 Akt에 있어서 세린 473의 인산화를 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정한다.

MDA-MB-468 인간 유방 선암종 세포주 (엘지씨 프로모켄 (LGC Promochem), 영국 미들섹스 테딩톤 소재, 카탈로그 번호: HTB-132)는, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서, 10%의 가열 불활성화 송아지 태아 혈청 (FCS; 시그마 (Sigma), 영국 도셋 폴 소재, 카탈로그 번호: F0392) 및 1%의 L-글루타민 (깁코 (Gibco), 카탈로그 번호: 25030-024)을 포함하는 둘베코 개질 이글 성장 배지 (Dulbecco's modified Eagle's growth medium, DMEM; 인비트로젠 리미티드 (Invitrogen Limited), 영국 페이슬리 소재, 카탈로그 번호: 41966-029) 중에서 최대 70-90%의 융합도 (confluency)로 관례대로 유지하였다.

분석을 위하여, 세포를 표준 조직 배양 방법을 이용하여 '아쿠타제 (Accutase)' (이노버티브 셀 테크놀로지스, 인크. (Innovative Cell Technologies Inc.), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재; 카탈로그 번호: AT104)를 사용하여 배양 플라스크로부터 떼어내고, 배지 중에 재현탁시켜 1 ml 당  $1.7 \times 10^5$ 개의 세포를 생성하였다. 분취물 (90  $\mu$ l)은 블랙 (Black) 패커드 96웰 플레이트 (퍼킨엘머 (PerkinElmer), 미국 매사추세츠주 보스턴 소재; 카탈로그 번호: 6005182)의 내부의 60개의 웰 각각에 접종하여 웰 당 ~15000개의 세포의 밀도를 생성하였다. 배양 배지 분취물 (90  $\mu$ l)을 외부의 웰 내에 두어 에지 (edge) 효과를 방지하였다. 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 항온 처리하여 세포가 유착되는 것을 허용하였다.

2일째, 세포를 시험 화합물로 처리하고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 2시간 동안 항온 처리하였다. 시험 화합물은 DMSO 중 10 mM 원액으로 제조하고 필요할 경우 성장 배지로 연속적으로 희석시켜 필요한 최종 시험 농도의 10배인 농도 범위를 생성하였다. 각각의 화합물 희석물의 분취물 (10  $\mu$ l)을 (삼중체로) 웰 내에 두어 최종 필요 농도를 생성하였다. 최소 응답 대조군으로서, 각각의 플레이트는 최종 농도가 100  $\mu$ M인 LY294002 (칼바이옴 (Calbiochem), 영국 비스톤 소재, 카탈로그 번호: 440202)를 갖는 웰을 포함하였다. 최대 응답 대조군으로서, 웰은 시험 화합물 대신 1%의 DMSO를 포함하였다. 항온 처리한 후, 플레이트의 내용물은 1.6%의 포름알데히드 수용액 (시그마, 영국 도셋 폴 소재, 카탈로그 번호: F1635)으로 주위 온도에서 1시간 동안 처리함으로써 고정하였다.

모든 후속적인 흡인 및 세척 단계는 테칸 (Tecan) 96웰 플레이트 세척기를 사용하여 실시하였다 (흡인 속도: 10 mm/초). 고정액을 제거하고, 플레이트의 내용물을 인산염 완충 염수 (PBS; 50  $\mu$ l; 깁코, 카탈로그 번호: 10010015)로 세척하였다. 플레이트의 내용물을 주위 온도에서 10분 동안 PBS 및 0.05% 트윈-20의 혼합물로 구성된 세포 침투용 (permeabilisation) 완충제의 분취물 (50  $\mu$ l)로 처리하였다. '침투용' 완충제를 제거하고, 비-특이적 결합 부위는 PBS 및 0.05% 트윈-20의 혼합물 중의 5%의 건조 탈지유 ['마블 (Marvel)' (등록 상표); 프리미어 베버리지스 (Premier Beverages), 영국 스탠포드 소재]로 구성된 차단 완충제의 분취물 (50  $\mu$ l)로 주위 온도에서 1시간 동안 처리함으로써 차단하였다. '차단' 완충제를 제거하고, 세포를 '차단' 완충제 중에 1:500으로 희석시킨 토끼 항-포스포-Akt (Ser473) 항체 용액 (웰 당 50  $\mu$ l; 셀 시그널링 (Cell Signalling), 영국 허츠 히친 소재, 카탈로그 번호: 9277)과 함께 주위 온도에서 1시간 동안 항온 처리하였다. 세포를 PBS 및 0.05% 트윈-20의 혼합물로 3회 세척하였다. 그 후, 세포를 '차단' 완충제 중에 1:500으로 희석시킨 Alexafluor488 표지화된 염소 항-토끼 IgG (웰 당 50  $\mu$ l; 몰레큘러 프로브즈 (Molecular Probes), 인비트로젠 리미티드, 영국 페이슬리 소재, 카탈로그 번호: A1 1008)와 함께 주위 온도에서 1시간 동안 항온 처리하였다. 세포를 PBS 및 0.05% 트윈-20의 혼합물로 3회 세척하였다. PBS 분취물 (50  $\mu$ l)을 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 블랙 플레이트 밀봉기로 밀봉하고 형광 신호를 검출하고 분석하였다.

각각의 화합물에서 얻어진 형광성 용량 응답 데이터를 분석하고 Akt에 있어서의 세린 473의 저해도를 IC<sub>50</sub> 값으로 표현하였다.

## (c) 시험관 내 MDA-MB-468 인간 유방 선암종 증식 분석

이 분석에서는 셀로믹스 어레이스캔 (Cellomics Arrayscan) 기술을 이용하여 평가되는 바와 같이 세포 증식을 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정한다. MDA-MB-468 인간 유방 선암종 세포주 (엘지씨 프로모켄, 카탈로그 번호: HTB-132)는 상기의 생물학적 분석 (b)에 기술한 바와 같이 관례대로 유지하였다.

증식 분석을 위하여, 세포를 아쿠타제를 사용하여 배양 플라스크로부터 떼어내고, 100  $\mu$ l의 완전 성장 배지 중 웰 당 8000 개의 세포의 밀도로 블랙 패커드 96웰 플레이트의 내부의 60개의 웰 내로 접종하였다. 외부의 웰은 100  $\mu$ l의 살균 PBS를 포함한다. 이 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 항온 처리하여 세포가 유착되는 것을 허용하였다.

2일째, 세포를 시험 화합물로 처리하고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온 처리하였다. 시험 화합물은 DMSO 중 10 mM 원액으로 제조하고 필요할 경우 성장 배지로 연속적으로 희석시켜 일련의 시험 농도를 생성하였다. 각각의 화합물 희석물의 분취물 (50  $\mu$ l)을 웰 내에 두고, 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 2일 동안 항온 처리하였다. 각각의 플레이트는 시험 화합물을 포함하지 않는 대조군 웰을 포함하였다.

4일째, 1:1000의 최종 희석액의 BrdU 표지화 시약 (시그마, 카탈로그 번호: B9285)을 첨가하고, 세포를 37°C에서 2시간 동안 항온 처리하였다. 배지를 제거하고, 각각의 웰 내의 세포는 에탄올 및 빙초산 (90% 에탄올, 5% 빙초산 및 5% 물)의 혼합물 100  $\mu$ l로 주위 온도에서 30분 동안 처리함으로써 고정하였다. 각각의 웰 내의 세포는 PBS (100  $\mu$ l)로 2회 세척하였다. 수성 염산 (2M, 100  $\mu$ l)을 각각의 웰에 첨가하였다. 주위 온도에서의 20분 후, 세포를 PBS로 2회 세척하였다. 과산화수소 (3%, 50  $\mu$ l; 시그마, 카탈로그 번호: H1009)를 각각의 웰에 첨가하였다. 주위 온도에서의 10분 후, 웰을 PBS로 다시 세척하였다.

BrdU 혼입은 1% BSA 및 0.05% 트윈-20을 포함하는 PBS 중에 1:40으로 희석시킨 생쥐 항-BrdU 항체 (50  $\mu$ l; 칼태그 (Caltag), 미국 캘리포니아주 버링게임 소재; 카탈로그 번호: MD5200)와 함께 주위 온도에서 1시간 동안 항온 처리함으로써 탐지하였다. 미결합 항체는 PBS로 2회 세척하여 제거하였다. 혼입된 BrdU의 가시화를 위하여, 세포는, Alexa fluor 488-표지화된 염소 항-생쥐 IgG의 1:1000 희석액을 포함하는 0.05% 트윈-20 완충제 및 PBS (50  $\mu$ l)로 주위 온도에서 1시간 동안 처리하였다. 세포 핵의 가시화를 위해서는, 핵스트 (Hoechst) 스테인 (stain) (몰레쿨러 프로브즈, 카탈로그 번호: H3570)의 1:1000 희석액을 첨가하였다. 각각의 플레이트를 PBS로 다시 세척하였다. 그 후, PBS (100  $\mu$ l)를 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 셀로믹스 (Cellomics) 어레이 스캔을 이용하여 분석하여 총 세포 갯수 및 BrdU 양성 세포의 갯수를 평가하였다.

각각의 화합물에서 얻어진 형광성 용량 응답 데이터를 분석하고 MDA-MB-468 세포의 성장의 저해도를 IC<sub>50</sub> 값으로 평가하였다.

#### (d) 생체 내 MDA-MB-468 이종이식편 성장 분석

이 시험에서는 흉선 제거 (athymic) 누드 생쥐 (알더레이 파크 (Alderley Park) nu/nu 주) 내에서 종양으로서 성장한 MDA-MB-468 인간 유방 선암종 세포의 성장을 저해하는 화합물의 능력을 측정한다. 매트릭셀 (matrigel) (벡톤 디킨슨 (Beckton Dickinson) 카탈로그 번호: 40234) 중의 총 약 5 x 10<sup>6</sup>개의 MDA-MB-468 세포를 각각의 시험 생쥐의 좌측 옆구리 내로 피하 주사하고 생성된 종양을 약 14일 동안 성장시킨다. 종양 크기는 캘리퍼스를 사용하여 매주 2회 측정하고, 이론적인 부피를 계산한다. 동물은 대략 동일한 평균 종양 부피의 대조군 및 처리군을 제공하도록 선택한다. 시험 화합물은 1% 폴리소르베이트 비히클 중의 불-분쇄 현탁물로서 제조하고 약 28일의 기간 동안 매일 1회 경구 투약한다. 종양 성장에 대한 영향을 평가한다.

화학식 I의 화합물의 약리학적 특성은 예상되는 바와 같이 구조 변화에 따라 변하지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물이 보유하는 활성은 상기 시험 (a), (b), (c) 및 (d) 중 하나 이상에서 하기의 농도 또는 용량으로 증명될 수 있다:

시험 (a):- 예를 들어, 0.01 - 10  $\mu$ M 범위의 p110a 제Ia형 인간 PI3K에 대한 IC<sub>50</sub>;

시험 (b):- 예를 들어, 0.01 - 20  $\mu$ M 범위의 IC<sub>50</sub>;

시험 (c):- 예를 들어, 0.01- 20  $\mu$ M 범위의 IC<sub>50</sub>;

시험 (d):- 예를 들어, 1-200 mg/kg/일의 활성.

예를 들어, 실시예 1 내에 개시되어 있는 피리미딘 화합물은 p110 $\alpha$  제Ia형 인간 PI3K에 대하여 대략 0.1  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (a)에서, 대략 5  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (b)에서, 및 대략 8  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (c)에서 활성을 보유하며; 실시예 6 내에 개시되어 있는 피리미딘 화합물은 대략 0.1  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (a)에서, 및 대략 0.3  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (b)에서 활성을 보유하며; 실시예 10 내에 개시되어 있는 피리미딘 화합물은 대략 0.3  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (a)에서, 및 대략 0.5  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (b)에서 활성을 보유하며; 실시예 16(27) 내에 개시되어 있는 피리미딘 화합물은 대략 0.1  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (a)에서, 및 대략 0.7  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>으로 시험 (b)에서 활성을 보유한다.

상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 하기에 정의되어 있는 투여량 범위로 투여될 때, 바람직스럽지 못한 독물학적 효과는 전혀 기대되지 않는다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 결합된, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 함유하는 약학 조성물이 제공된다.

본 발명의 조성물은 경구 용도에 적합한 형태 (예를 들어, 정제, 로젠지제, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 용도에 적합한 형태 (예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여에 적합한 형태 (예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기 (insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태 (예를 들어, 미분된 분말로서), 또는 비경구 투여에 적합한 형태 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 투약용의 살균 수성 또는 유성 용액 또는 직장 투약용의 좌약제로서)로 존재할 수 있다.

본 발명의 조성물은 당업계에 잘 알려져 있는 통상적인 약학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차로 얻어질 수 있다. 따라서, 경구 용도의 조성물은 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

하나 이상의 부형제와 조합되어 단일 제형(dosage form)을 생성하는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 반드시 달라진다. 예를 들어, 인간에게의 경구 투여용의 제형은, 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 5 내지 약 98%로 변할 수 있는 적절하고 알맞은 양의 부형제와 혼합된 활성제 1 mg 내지 1 g(더 적합하게는 1 내지 250 mg, 예를 들어, 1 내지 100 mg)을 일반적으로 함유한다.

화학식 I의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는, 잘 알려진 의학의 원리에 따르면, 질환 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 당연히 달라진다.

치료 또는 예방 목적을 위한 화학식 I의 화합물의 사용에 있어서, 이 화합물은 일반적으로 예를 들어 체중 1 kg 당 1 mg 내지 100 mg 범위의 1일 용량이 복용되도록, 필요한 경우 분할된 용량으로 복용되도록 투여된다. 일반적으로, 비경구 경로가 이용될 경우 보다 적은 용량이 투여된다. 따라서, 예를 들어, 정맥내 투여에 있어서, 예를 들어 체중 1 kg 당 1 mg 내지 25 mg 범위의 용량이 일반적으로 사용된다. 이와 유사하게, 흡입에 의한 투여에 있어서, 예를 들어 체중 1 kg 당 1 mg 내지 25 mg의 범위의 용량이 사용된다. 그러나, 경구 투여, 특히 정제 형태의 경구 투여가 바람직하다. 전형적으로, 단위 제형은 약 10 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 포함한다.

상기한 바와 같이, PI3K 효소는 암 및 기타 세포의 증식을 매개하는 효과, 혈관 신생 사건을 매개하는 효과, 및 암 세포의 운동, 이동 및 침습을 매개하는 효과 중 하나 이상에 의해 종양 발생에 기여하는 것으로 공지되어 있다. 본 발명자들은 본 발명의 피리미딘 유도체가 강력한 항종양 활성 - 이는 종양 세포의 증식 및 생존과, 전이 중인 종양 세포의 침습 및 이동 능력을 유발하는 신호 트랜스덕션 단계(signal transduction step)에 연루되는 하나 이상의 클래스 I PI3K 효소 (예를 들어, 클래스 Ia PI3K 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소)의 저해에 의해 얻어진다고 여겨짐 - 을 보유한다는 것을 밝혀내었다.

따라서, 본 발명의 유도체는 항종양제, 특히 종양 성장 및 생존의 저해와, 전이성 종양 성장의 저해를 유도하는, 포유동물 암 세포의 증식, 생존, 운동, 파종 및 침습의 선택적 저해제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 피리미딘 유도체는 고형 종양 질환의 억제 및/또는 치료에서 항증식제 및 항침습제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 종양 세포의 증식 및 생존과, 전이 중인 종양 세포의 이동 능력 및 침습에 이르는 신호 전달 단계에 연루되어 있는 클래스 Ia PI3K 효소 및 클래스 Ib PI3K 효소와 같은 다수의 PI3K 효소 중 하나 이상의 저해에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다.

또한, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 부분적으로 클래스 Ia PI3K 효소 및 클래스 Ib PI3K 효소와 같은 PI3K 효소의 저해에 의해 매개되는 종양의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 즉, 본 발명의 화합물은 그러한 치료가 필요한 온혈 동물에 있어서의 PI3K 효소 저해 효과를 생성하는 데 이용할 수 있다.

상기한 바와 같이, PI3K 효소 저해제는 예를 들어, 유방암, 결장직장암, 폐암 (소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함함) 및 전립선암의 치료에 있어서, 그리고 담관암, 골암, 방광암, 두경부암, 신장암, 간암, 위장관 조직의 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 자궁 경부 및 외음부의 암, 및 백혈병 [급성 림프성 백혈병 (ALL) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)을 포함함], 다발성 골수종 및 림프종의 치료에 있어서 치료적으로 가치가 있어야 한다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 의약으로 사용하기 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 고형 종양 질환의 억제 및/또는 치료에서 항침습제로서 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 항증식 효과의 생성을 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 항증식 효과의 생성에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기에 정의된 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 고형 종양 질환의 억제 및/또는 치료에서 항침습제로서 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기에 정의된 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 항증식 효과의 치료가 필요한 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 항증식 효과를 생성하는 방법으로서, 상기 동물에게 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 항침습 효과의 치료가 필요한 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 고형 종양 질환의 억제 및/또는 치료에 의해 항침습 효과를 생성하는 방법으로서, 상기 동물에게 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 고형 종양 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 고형 종양 질환의 예방 또는 치료 처리가 필요한 온혈 동물, 예를 들어 인간에서 고형 종양 질환을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 상기 동물에게 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 종양 세포의 증식, 생존, 침습 및 이동 능력을 유발하는 신호 트랜스덕션 단계에 연루되어 있는 PI3K 효소 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소)의 저해에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 종양 세포의 증식, 생존, 침습 및 이동 능력을 유발하는 신호 트랜스덕션 단계에 연루되어 있는 PI3K 효소 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소)의 저해에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 종양 세포의 증식, 생존, 침습 및 이동 능력을 유발하는 신호 트랜스덕션 단계에 연루되어 있는 PI3K 효소 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소)의 저해에 민감한 종양의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 동물에게 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, PI3K 효소 저해 효과 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소의 저해 효과)의 제공에 사용하기 위한 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, PI3K 효소 저해 효과 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소의 저해 효과)의 제공에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, PI3K 효소 저해 효과 (예를 들어, 클래스 Ia 효소 및/또는 클래스 Ib PI3K 효소의 저해 효과)를 제공하는 방법으로서, 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 소정 화합물은 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여, 클래스 Ib PI3K 효소 또는 EGF 수용체 티로신 키나제, VEGF 수용체 티로신 키나제 또는 Src 비-수용체 티로신 키나제 효소에 대한 것보다 실질적으로 더 우수한 효능을 보유한다. 그러한 화합물은 클래스 Ia PI3K 효소를 저해하기에 충분한 양으로 사용될 수도 있는 클래스 Ia PI3K 효소에 대한 충분한 효능을 보유하는 반면, 클래스 Ib PI3K 효소 또는 EGF 수용체 티로신 키나제, VEGF 수용체 티로신 키나제 또는 Src 비-수용체 티로신 키나제 효소에 대해서는 활성을 거의 나타내지 않는다. 그러한 화합물은 클래스 Ia PI3K 효소의 선택적 저해에 유용할 가능성이 있으며 예를 들어 클래스 Ia PI3K 효소에 의해 구동되는 종양의 효과적인 치료에 유용할 가능성이 있다.

본 발명의 이러한 태양에 따르면, 선택적 클래스 Ia PI3K 효소 저해 효과를 제공하는 데에 사용하기 위한 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 선택적 클래스 Ia PI3K 효소 저해 효과를 제공하는 데에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 태양에 따르면, 선택적 클래스 Ia PI3K 효소 저해 효과를 제공하는 방법으로서, 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법도 제공된다.

"선택적 클래스 Ia PI3K 효소 저해 효과"라는 것은 화학식 I의 피리미딘 유도체가 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여, 다른 키나제 효소에 대한 것보다 강력함을 의미한다. 특히, 몇몇 본 발명에 따른 화합물은 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여, 다른 키나제, 예를 들어, 수용체 또는 비-수용체 티로신 키나제 또는 세린/트레오닌 키나제에 대한 것보다 더 강력하다. 예를 들어, 본 발명에 따른 선택적 클래스 Ia PI3K 효소 저해제는 클래스 Ia PI3K 효소에 대하여, 다른 키나제에 대한 것보다 적어도 5배 더 강력하며, 바람직하게는 적어도 10배 더 강력하며, 더 바람직하게는 적어도 100배 더 강력하다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면, 유방암, 결장직장암, 폐암 (소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함함) 및 전립선암의 치료에 사용하기 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 담관암, 골암, 방광암, 두경부암, 신장암, 간암, 위장관 조직의 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 자궁 경부 및 외음부의 암, 및 백혈병 (ALL 및 CML을 포함함), 다발성 골수종 및 림프종의 치료에 사용하기 위한, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 유방암, 결장직장암, 폐암 (소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함함) 및 전립선암의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 담관암, 골암, 방광암, 두경부암, 신장암, 간암, 위장관 조직의 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 자궁 경부 및 외음부의 암, 및 백혈병 (ALL 및 CML을 포함함), 다발성 골수종 및 림프종의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 치료가 필요한 인간과 같은 온혈 동물에서 유방암, 결장직장암, 폐암 (소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함함) 및 전립선암을 치료하는 방법으로서, 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

본 발명의 이러한 태양의 추가의 특징에 따르면, 치료가 필요한 인간과 같은 온혈 동물에서 담관암, 골암, 방광암, 두경부암, 신장암, 간암, 위장관 조직의 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 자궁 경부 및 외음부의 암, 및 백혈병 (ALL 및 CML을 포함함), 다발성 골수종 및 림프종을 치료하는 방법으로서, 상기에 정의되어 있는 유효량의 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

상기한 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체 내 효과는 화학식 I의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물의 신체 내에서 형성되는 하나 이상의 대사 산물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다.

상기에 정의되어 있는 항암 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 피리미딘 유도체 외에도, 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 그러한 화학 요법은 하나 이상의 하기 카테고리의 항종양제를 포함할 수 있다:

(i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같이, 기타 증식 억제제(antiproliferative drug)/항암제 (antineoplastic drugs) 및 이들의 조합물, 예를 들어, 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴 (cis-platin), 카르보플라틴 (carboplatin), 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란 (melphalan), 클로람부실 (chlorambucil), 부술판 (busulphan) 및 니트로소우레아); 대사 길항 물질 (antimetabolites) (예를 들어, 엽산 길항제 (antifolates), 예를 들어, 플루오로피리미딘, 예를 들어 5-플루오로우라실 및 테가푸르 (tegafur), 칼티트렉시드 (raltitrexed), 메토틱렉세이트 (methotrexate), 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아; 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라시클린, 예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제 (antimitotic agents) (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈데신 (vindesine) 및 비노렐빈 (vinorelbine)과, 탁소이드 (taxoids), 예를 들어, 탁솔 및 탁소테레 (taxotere)); 및 토포이소머라제 저해제 (topoisomerase inhibitors) (예를 들어, 에피포도필로톡신 (epipodophyllotoxins), 예를 들어, 에토포시드 및 테니포시드 (teniposide), 암사크린 (amsacrine), 토포테칸 (topotecan) 및 캄프토테신 (camptothecin));

(ii) 세포 성장 억제제 (cytostatic agents), 예를 들어, 항오에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜 (tamoxifen), 풀베스트란트 (fulvestrant), 토레미펜 (toremifene), 랄옥시펜 (raloxifene), 드롤록시펜 (droloxifene) 및 요오독시펜 (iodoxyfene)), 항안드로겐 (예를 들어, 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide) 및 시프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate)), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제 (예를 들어, 고세렐린 (goserelin), 류프로렐린 (leuprorelin) 및 부세렐린 (buserelin)), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate)), 아로마타제 (aromatase) 저해제 (예를 들어, 아나스트로졸 (anastrozole), 레트로졸 (letrozole), 보라졸 (vorazole) 및 엑세메스탄 (exemestane)) 및 5 $\alpha$ -리덕타제 (reductase)의 저해제, 예를 들어, 피나스테리드 (finasteride) ;

(iii) 항침습제 (anti-invasion agents) (예를 들어, c-Src 키나제 패밀리의 저해제, 예를 들어, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라히드로피란-4-일옥시퀴나졸린 (AZD0530; 국제 공보 제WO 01/94341호) 및 N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복시아미드 (다사티니브 (dasatinib), BMS-354825; 문헌 [J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661]), 및 메탈로프로티나제 저해제, 예를 들어, 마리마스타트 (marimastat) 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화자 수용체 기능의 저해제);

(iv) 성장 인자 기능의 저해제: 예를 들어, 그러한 저해제는 성장 인자의 항체 및 성장 인자 수용체의 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주마브 (trastuzumab) [헤르셉틴 (Herceptin)<sup>TM</sup>] 및 항-erbB1 항체 세툽시마브 (cetuximab) [C225])를 포함하며; 그러한 저해제는 또한 예를 들어 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, 표피 성장 인자 패밀리의 저해제 (예를 들어, EGER 패밀리의 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티니브 (gefitinib), ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티니브 (erlotinib), OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033) 및 erbB2 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, 라파티니브 (lapatinib)), 간세포 성장 인자 패밀리의 저해제, 혈소판 유래 성장 인자 패밀리의 저해제, 예를 들어, 이마티니브 (imatinib), 세린/트레오닌 키나제의 저해제 (예를 들어, Ras/Raf 신호 전달 저해제, 예를 들어, 파르네실 트랜스퍼라제 (farnesyl transferase) 저해제, 예를 들어, 소라페니브 (sorafenib) (BAY 43-9006)) 및 MEK, AKT 및/또는 PI3K 키나제를 통한 세포 신호 전달의 저해제를 포함함;

(v) 항혈관 신생제, 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자의 효과를 저해하는 것 [예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브 (bevacizumab) (아바스틴 (Avastin)<sup>TM</sup>) 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (ZD6474; 국제 공보 제WO 01/32651호 내의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린 (AZD2171; 국제 공보 제WO 00/47212호 내의 실시예 240), 바타라니브 (vatalanib) (PTK787; 국제 공보 제WO 98/35985호) 및 SU11248 (수니티니브 (sunitinib); 국제 공보 제WO 01/60814호), 및 다른 기작으로 작용하는 화합물 (예를 들어, 안지오스타틴 (angiostatin) 및 인테그린  $\alpha v \beta 3$  기능의 저해제인 리노미드 (linomide))];

(vi) 혈관 손상제 (vascular damaging agents), 예를 들어, 콤브레타스타틴 (Combretastatin) A4 및 국제 공보 제WO 99/02166호, 동 제WO 00/40529호, 동 제WO 00/41669호, 동 제WO 01/92224호, 동 제WO 02/04434호 및 동 제WO 02/08213호에 개시되어 있는 화합물;

(vii) 안티센스 요법, 예를 들어, 상기에 열거된 표적에 대한 것, 예를 들어, 항-ras 안티센스인 ISIS 2503;

(viii) 예를 들어, 이상 (aberrant) p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자 유도된 효소 프로드러그 치료법 (gene-directed enzyme pro-drug therapy)) 접근법, 예를 들어, 시토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 이용하는 것, 및 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 내성을 증가시키는 접근법, 예를 들어, 다중 약제 내성 유전자 치료법을 포함하는, 유전자 요법 접근법; 및

(ix) 예를 들어, 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체 외(ex-vivo)와 같은 시토카인을 이용한 트랜스펙션, T-세포 면역성 결핍 (anergy)을 감소시키는 접근법, 트랜스펙션된 면역 세포, 예를 들어, 시토카인-트랜스펙션된 수지상 세포를 이용한 접근법, 시토카인-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항-이디오타입 (anti-idiotypic) 항체를 이용한 접근법을 포함하는, 면역요법 접근법.

그러한 공동 치료 (conjoint treatment)는 치료의 개개의 구성 요소들의 동시 투약, 순차적인 투약 또는 별개의 투약에 의해 성취될 수도 있다. 그러한 조합 제품에서는 상기에 기술한 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 인가된 투여량 범위 내의 기타 약학적 활성제가 이용된다.

본 발명의 이러한 태양에 따르면, 상기 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체와, 암의 공동 치료를 위한 상기에 정의되어 있는 추가의 항종양제를 함유하는 의약품이 제공된다.

화학식 I의 화합물은 온혈 동물 (인간을 포함함)에서 사용하기 위한 치료제로서 주로 가치가 있는 것이지만, 또한 본 화합물은 PI3K 효소의 효과를 저해하는 데 필요할 때에는 언제나 유용하다. 따라서, 본 화합물은 새로운 생물학적 시험의 개발 및 새로운 약리학적 약제에 대한 탐색에서 사용하기 위한 약리학적 표준물질로서 유용하다.

## 실시예

이하에서는 본 발명을 하기 실시예로 설명하며, 실시예에서는 일반적으로 다음과 같이 수행하였다:

- (i) 작업은, 달리 나타내지 않는 한, 주위 온도, 즉, 17 내지 25℃ 범위의 온도에서, 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체 분위기 하에 실시하였고;
- (ii) 마이크로파 방사 하에 행해지는 반응은 정상 설정치 또는 고 설정치 상에서 스미쓰 신디사이저 (Smith Synthesiser) (300 KWatts)를 사용하여 수행하였으며, 상기 기기에서는 필요한 온도의 유지를 위하여 마이크로파 파워 출력을 자동적으로 조정하도록 온도 프로브를 사용하였으며;
- (iii) 일반적으로, 반응 과정은 박층 크로마토그래피 (TLC) 및/또는 분석용 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 추적하였고; 주어지는 반응 시간은 최소로 도달될 수 있는 것일 필요는 없으며;
- (iv) 필요할 경우, 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰고, 후처리 (work-up) 절차는 여과로 잔류 고체를 제거한 후 실시하였고, 증발은 진공 하에서 회전 증발에 의해 실시하였으며;
- (v) 존재할 경우, 수율은 최대로 도달될 수 있는 것일 필요는 없으며, 필요할 경우, 반응은 보다 많은 양의 반응 산물이 필요하다면 반복하였고;
- (vi) 일반적으로, 화학식 I의 최종 산물의 구조는 핵 자기 공명 (NMR) 및/또는 질량 스펙트럼 기법으로 확인하였고; 전기 분무 (electrospray) 질량 스펙트럼 데이터는 워터스 (Waters) ZMD 또는 워터스 ZQ LC/질량 분광계를 사용하여 얻었으며, 여기에서는 양성 및 음성 이온 데이터 둘 모두를 취득하였고, 일반적으로 모체 구조체와 관련된 이온만을 기록하였으며; 양성자의 NMR의 화학적 이동 값은 300 MHz의 전계 강도에서 작동하는 브루커 스펙트로스핀 (Bruker Spectrospin) DPX300 분광계를 사용하여 델타 스케일로 측정하였고; s, 단일 피크; d, 이중 피크; t, 삼중 피크; q, 사중 피크; m, 다중 피크; br, 넓은 피크의 약어를 사용하였으며;
- (vii) 달리 나타내지 않는 한, 비대칭 탄소 및/또는 황 원자를 함유하는 화합물을 분해 (resolve)하지 않았으며;
- (viii) 중간체는 완전히 정제할 필요는 없지만, 그의 구조 및 순도는 TLC, 분석용 HPLC, 적외선 (IR) 및/또는 NMR 분석으로 평가하였고;
- (ix) 달리 나타내지 않는 한, 컬럼 크로마토그래피 (플래쉬 절차에 의함) 및 중간 압력 액체 크로마토그래피 (medium pressure liquid chromatography, MPLC)는 머크 키에셀겔 (Merck Kieselgel) 실리카 (Art. 9385) 상에서 수행하였으며;
- (x) 정제용 HPLC는, C18 역상 실리카 상에서, 예를 들어, 용출제로서 점차 감소하는 극성의 혼합물, 예를 들어 물 (1%의 아세트산 또는 1%의 수성 수산화암모늄 (d=0.88)을 포함함)과 아세토니트릴의 점차 감소하는 극성의 혼합물을 이용하여 워터스의 '엑스테라 (Xterra)' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이) 상에서 수행하였고;
- (xi) 하기의 분석용 HPLC 방법을 이용하였는데, 일반적으로 역상 실리카는 분 당 약 1 ml의 유속으로 이용하였으며, 검출은 전기 분무 질량 분광법 및 254 nm에서의 UV 흡광도에 의해 수행하였고; 각각의 방법에 있어서, 용매 A는 물이고 용매 B는 아세토니트릴이며; 하기의 컬럼 및 용매 혼합물을 사용하며:

**방법 A1:** 탈이온수 중 0.1%의 수성 수산화암모늄 (d=0.88)을 포함하는 용매 C, 및 각각 용매 A, B 및 C의 90:5:5 혼합물에서 용매 B 및 C의 95:5 혼합물에 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 페노메닉스 시너지 (Phenomenex Synergi) MAX-RP 80Å 컬럼 (4미크론의 실리카, 2.1 mm의 직경, 50 mm의 길이);

**방법 A2:** 탈이온수 중 0.1%의 수성 수산화암모늄 ( $d=0.88$ )을 포함하는 용매 C, 및 각각 용매 B 및 C의 95:5 혼합물에서 각각 용매 A, B 및 C의 58:37:5 혼합물에 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 페노메넥스 시너지 MAX-RP 80Å 컬럼 (4미크론의 실리카, 2.1 mm의 직경, 50 mm의 길이);

**방법 A3:** 10 mM의 중탄산암모늄 수용액 (암모니아를 첨가하여 pH10으로 조정함)을 포함하는 용매 C, 및 용매 B 및 C의 1:99 혼합물에서 100%의 용매 B로 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 워터스 '엑스테라' 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 2 mm의 직경, 50 mm의 길이)

**방법 B1:** 물 및 아세트니트릴의 1:1 혼합물 (이 혼합물은 1%의 포름산을 포함함)을 포함하는 용매 C, 및 각각 용매 A, B 및 C의 90:5:5 혼합물에서 용매 B 및 C의 95:5 혼합물에 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 페노메넥스 시너지 MAX-RP 80Å 컬럼 (4미크론의 실리카, 2.1 mm의 직경, 50 mm의 길이);

**방법 B2:** 물 및 아세트니트릴의 1:1 혼합물 (이 혼합물은 1%의 포름산을 포함함)을 포함하는 용매 C, 및 용매 A 및 C의 95:5 혼합물에서 각각 용매 A, B 및 C의 58:37:5 혼합물에 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 페노메넥스 시너지 MAX-RP 80Å 컬럼 (4미크론의 실리카, 2.1 mm의 직경, 50 mm의 길이);

**방법 B3:** 물 및 아세트니트릴의 1:1 혼합물 (이 혼합물은 1%의 포름산을 포함함)을 포함하는 용매 C, 및 각각 용매 A, B 및 C의 35:60:5 혼합물에서 용매 B 및 C의 95:5 혼합물에 이르는 4분에 걸친 용매 구배를 이용한 페노메넥스 시너지 MAX-RP 80Å 컬럼 (4미크론의 실리카, 2.1 mm의 직경, 50 mm의 길이);

(xii) 소정의 화합물이 산 부가염, 예를 들어, 일염산염 또는 이염산염으로서 얻어질 경우, 이 염의 화학량은 화합물 중의 염 기성 기의 갯수 및 성질에 기초하며, 염의 정확한 화학량은 일반적으로 예를 들어 원소 분석 데이터로 결정되지 않으며;

(xiii) 하기 약어를 사용하였다:

DMSO 디메틸설폭사이드

DMA N,N-디메틸아세트아미드

DMF N,N-디메틸포름아미드

THF 테트라히드로푸란

## 실시예 1

### 2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-4-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

디이소프로필에틸아민 (0.031 ml)을 N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산 (0.03 g), 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.049 g) 및 DMA (2 ml)의 교반 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 질소 분위기 하에 교반시켰다. 생성된 혼합물을 4-(3-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.043 g)에 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. DMA를 증발시키고, 잔류물은, 용출제로서, 증가하는 극성 용매 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 5%의 메탄올을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질과 트리플루오로아세트산 (2 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 증발시켰다. 아세트니트릴을 첨가하고 이 혼합물을 재증발시켰다. 잔류물은 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모늄 ( $d=0.88$ )을 포함함]과 아세트니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 이용하여 워터스의 '엑스테라' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)을 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질은, '이소루트 (Isolute) SCX-3' 컬럼 (1 g; 인터내셔널 소벤트 테크놀로지 리미티드 (International Sorbent Technology Limited), 영국 미드 글래모르간 소재)을 사용하여 역상 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해, 처음에 컬럼을 메탄올로 세척하고 이어서 7 M의 메탄올 암모니아 용액을 이용하여 용출시킴으로써 추가로 정제하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 고체 (0.012 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $DMSO-d_6$  &  $CD_3CO_2D$ ) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.78 (d, 8H), 4.58 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.33-8.43 (m, 3H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  474.

출발 물질로 사용되는 4-(3-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘은 하기와 같이 제조하였다:

2,4,6-트리클로로피리미딘 (3.66 g), 3-니트로페닐보론산 (3.34 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.02 g), 탄산나트륨 포화 수용액 (6.36 g) 및 1,2-디메톡시에탄 (60 ml)의 혼합물을 교반시키고, 90℃로 30분 동안, 그리고 85℃로 16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 침전물을 여과로 분리하고 메틸렌 클로라이드 (20 ml)로 세척하였다. 이렇게 하여 2,6-디클로로-4-(3-니트로페닐)피리미딘 (1.1 g)을 얻고, 이를 추가의 특성화 없이 사용하였다.

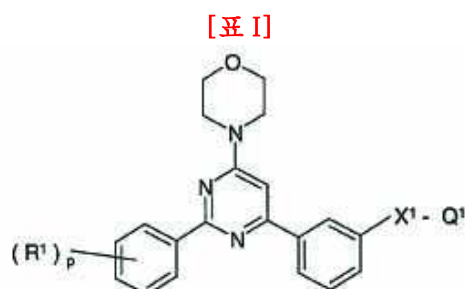
2,6-디클로로-4-(3-니트로페닐)피리미딘 (1.1 g), 모르폴린 (0.177 g) 및 DMA (5 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 재현탁시켰다. 생성된 고체를 여과로 수집하고 소량의 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 이렇게 하여 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-니트로페닐)피리미딘 (0.262 g)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. 이 물질의 샘플 (0.02 g)은, 용출제로서, 증가하는 극성 용매 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 3%의 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정제된 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-니트로페닐)피리미딘을 고체 (0.014 g)로서 생성하였다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.74 (d, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.92 (t, 1H).

2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-니트로페닐)피리미딘 (0.242 g), 3-히드록시메틸페닐보론산 (0.272 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.018 g), 탄산나트륨 포화 수용액 (0.68 g) 및 1,2-디메톡시에탄 (5 ml)의 혼합물을 교반시키고, 밀봉된 유리 튜브에서 질소 분위기 하에 10분 동안 마이크로파 방사를 이용하여 120℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물은, 용출제로서, 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 10%의 메탄올을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-니트로페닐)피리미딘을 고체 (0.142 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.71-3.94 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.86 (t, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (t, 1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부 (0.12 g), 염화제1주석 이수화물 (0.275 g), 에틸 아세테이트 (3 ml) 및 에탄올 (3 ml)의 혼합물을 교반시키고 60℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (20 ml)와 진한 수산화암모늄 수용액 (2 ml, d=0.88)의 혼합물로 처리하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과로 제거하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물은, 용출제로서, 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 10%의 메탄올을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-(3-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.102 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.77 (d, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.2-5.27 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

## 실시예 2

실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 4-(3-아미노페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 적절한 카르복실산과 반응시켜 표 I에 기술되어 있는 화합물들을 생성하였다. 달리 나타내지 않는 한, 카르복실산 중의 일차 및 이차 아미노기는 N-tert-부톡시카르보닐기로 보호하였으며, 상기 N-tert-부톡시카르보닐기는 실시예 1 내에 기술한 바와 같이 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거하였다. 그러한 일차 또는 이차 아미노기가 카르복실산에 전혀 존재하지 않을 경우, 실시예 1 내에 기술되어 있는 트리플루오로아세트산을 이용한 처리 절차는 생략하였다.



| 번호<br>및 각주 (note) | (R <sup>1</sup> ) <sub>p</sub> | X <sup>1</sup> -Q <sup>1</sup> |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| [1]               | 3-히드록시메틸                       | 피페리딘-3-일카르보닐아미노                |
| [2]               | 3-히드록시메틸                       | 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미도         |
| [3]               | 3-히드록시메틸                       | 2-피페리딘-4-일옥시아세트아미도             |
| [4]               | 3-히드록시메틸                       | 3-아미노메틸벤즈아미도                   |

각주: 이 생성물들에서 하기 설명된 특징적인 데이터가 생성되었다.

[1] N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.42-1.74 (m, 3H), 1.91-2.0 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.71-2.8 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41-7.5 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.34-8.44 (m, 3H), 10.2 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 474.

[2] 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.19 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.71-3.85 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.24-5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.83-7.98 (m, 2H), 8.33-8.44 (m, 3H), 9.84 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 503.

[3] 2-[N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일옥시]아세트산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37-1.57 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 8H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.85-8.0 (m, 2H), 8.33-8.47 (m, 3H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 504.

[4] 3-[N-(tert-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤조산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.7-3.88 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 8.36-8.46 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 496.

### 실시예 3

#### 2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(4-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

디이소프로필에틸아민 (0.048 ml)을 N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산 (0.038 g), 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.066 g) 및 DMA (2 ml)의 교반 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 40분 동안 질소 분위기 하에 교반시켰다. 생성된 혼합물을 4-(4-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.05 g)에 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. DMA를 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 수산화암모늄 수용액 (d=0.88) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 증발시켰다. 이렇게 얻어진 물질, 트리플루오로아세트산 (0.5 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (1.5 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물은, 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모늄 (d=0.88)을 포함함]과 아세토니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질을 디에틸 에테르 하에 미분화하였다. 생성된 고체를 여과로 단리하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 표제 화합물을 고체 (0.031 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 8H), 4.53 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 474.

출발 물질로서 사용되는 4-(4-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

디이소프로필에틸아민 (6.3 g)은, 0℃로 냉각시킨 메틸렌 클로라이드 (100 ml) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (10 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 모르폴린 (4.3 g)을 서서히 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시켰

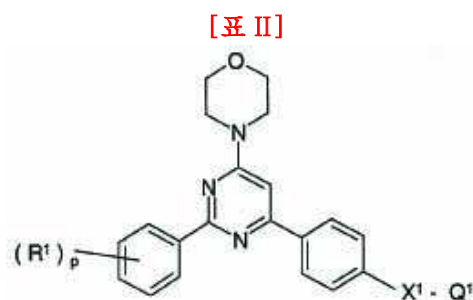
다. 이 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산과 메틸렌 클로라이드의 혼합물로부터의 증가하는 극성 용매 구배를 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 보다 극성인 이성체 생성물을 수집하였다. 이렇게 하여 2,4-디클로로-6-모르폴리노피리미딘을 고체 (7.8 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.60-3.74 (m, 8H), 6.96 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 234.

3-히드록시메틸페닐보론산 (4.5 g), 2,4-디클로로-6-모르폴리노피리미딘 (7 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.35 g), 탄산나트륨의 포화 수용액 (12.7 g) 및 1,4-디옥산 (250 ml)의 혼합물을 교반시키고, 질소 분위기 하에 4시간 동안 105℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이렇게 얻어진 물질을 메탄올 하에 미분화하였다. 생성된 고체를 단리하고, 메탄올로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (2.25 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.58-3.81 (m, 8H), 4.57 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 306.

1시간의 기간 동안, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (5.13 g), 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (6.5 g) 및 1,4-디옥산 (175 ml)의 혼합물에 질소 기체를 통과시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.23 g), 이어서 탄산나트륨(9.03 g)을 함유하는 포화 수용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반시키고, 질소 분위기 하에 18시간 동안 86℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과로 단리하고, 다시 1,4-디옥산으로 및 증류수로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 4-(4-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (6.81 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.76 (s, 8H), 4.6 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.41 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 363.

#### 실시예 4

실시예 3에 기술한 것과 유사한 절차를 사용하여, 적절한 4-(4-아미노페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 적절한 카르복실산과 반응시켜 표 II에 기술되어 있는 화합물을 생성하였다. 달리 나타내지 않는 한, 카르복실산 중의 일차 및 이차 아민기는 N-tert-부톡시카르보닐기로 보호하였으며, 상기 N-tert-부톡시카르보닐기는 실시예 3 내에 기술되어 있는 바와 같이 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거하였다. 그러한 일차 또는 이차 아미노기가 카르복실산에 전혀 존재하지 않을 경우, 실시예 3 내에 기술되어 있는 트리플루오로아세트산을 이용한 처리 절차는 생략하였다.



| 번호<br>및 각주 | (R¹) <sub>p</sub> | X¹-Q¹                       |
|------------|-------------------|-----------------------------|
| [1]        | 3-히드록시메틸          | 이소부티릴아미노                    |
| [2]        | 3-히드록시메틸          | (2S)-2-히드록시시클로헥스-1-일카르보닐아미노 |
| [3]        | 3-히드록시메틸          | 글리실아미노                      |
| [4]        | 3-히드록시메틸          | (N-메틸글리실)아미노                |
| [5]        | 3-히드록시메틸          | (N-에틸글리실)아미노                |
| [6]        | 3-히드록시메틸          | (N-메틸-L-발릴)아미노              |
| [7]        | 3-히드록시메틸          | (N,N-디메틸글리실)아미노             |

|      |          |                              |
|------|----------|------------------------------|
| [8]  | 3-히드록시메틸 | (N-아세틸글리실)아미노                |
| [9]  | 3-히드록시메틸 | (N-아세틸세릴)아미노                 |
| [10] | 3-히드록시메틸 | 3-(N,N-디메틸카르바모일)프로피온아미도      |
| [11] | 3-히드록시메틸 | 피페리딘-4-일카르보닐아미노              |
| [12] | 3-히드록시메틸 | 1-메틸피페리딘-4-일카르보닐아미노          |
| [13] | 3-히드록시메틸 | (1-메틸프롤릴)아미노                 |
| [14] | 3-히드록시메틸 | [(4R)-4-히드록시-L-프롤릴]아미노       |
| [15] | 3-히드록시메틸 | 아제티딘-2-일카르보닐아미노              |
| [16] | 3-히드록시메틸 | 2-[(3S)-피페리딘-3-일]아세트아미도      |
| [17] | 3-히드록시메틸 | 2-피페리딘-4-일옥시아세트아미도           |
| [18] | 3-히드록시메틸 | 3-아미노메틸벤즈아미도                 |
| [19] | 3-히드록시메틸 | 4-아미노메틸벤즈아미도                 |
| [20] | 3-히드록시메틸 | 이소니코티노일아미노                   |
| [21] | 3-히드록시메틸 | 피라진-2-일카르보닐아미노               |
| [22] | 3-히드록시메틸 | (1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐아미노     |
| [23] | 3-히드록시메틸 | (2S)-3-피롤린-2-일카르보닐아미노        |
| [24] | 3-히드록시메틸 | 3-피리딘-3-일프로피온아미도             |
| [25] | 3-히드록시메틸 | 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세트아미도 |
| [26] | 3-히드록시메틸 | 5-메틸이속사졸-4-일카르보닐아미노          |
| [27] | 3-히드록시메틸 | 1H-1,2,3-트리아졸-5-일카르보닐아미노     |
| [28] | 3-히드록시메틸 | 2-(1H-테트라졸-5-일)아세트아미도        |
| [29] | 3-히드록시메틸 | 3-피리다진-4-일프로피온아미도            |

각주: 이 생성물들에서는 하기에 나타낸 특징적인 데이터가 생성되었다.

[1] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.12 (d, 6[Eta]), 2.6-2.67 (m, 3H), 2.64-2.67 (m, 1H), 3.72- 3.82 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 433.

[2] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 490; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.24분.

[3] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.72-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 420.

[4] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.34 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 434.

[5] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 448; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.84분.

[6] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 476; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 1.1분.

[7] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 448; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 2.86분.

[8] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 462.

[9] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 492; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.44분.

[10] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 490; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 2.64분.

[11] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.48-1.6 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 474.

[12] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.62-1.74 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.24-5.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 488.

[13] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 474; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 3.07분.

[14] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.79-1.9 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.83-2.9 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 8H), 3.99 (t, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.26-8.45 (m, 4H), 10.22 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 476.

[15] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 446.

[16] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.06-1.17 (m, 1H), 1.3-1.42 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 488.

[17] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34-1.44 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.92-3.0 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 504.

[18] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.75-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 3H), 8.27-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 496.

[19] NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.73-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.94-8.05 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 496.

[20] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 468; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 1.45분.

[21] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 469; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 2.89분.

[22] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 471; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 2.86분.

[23] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 458 ; HPLC: 방법 B1 , 체류 시간 1.07분.

[24] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 496; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 2.78분.

[25] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 499; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.88분.

[26] 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 472; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.28분.

[27] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  458; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.3분.

[28] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  473; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.15분.

[29] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  497; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.62분.

## 실시예 5

### 2-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

2-플루오로-3-히드록시페닐보론산 (0.058 g), 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘 (0.151 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.014 g), 탄산나트륨 (0.106 g)을 함유하는 포화 수용액 및 1,4-디옥산 (3 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉된 유리 튜브 내에 두고 마이크로파 방사를 이용하여 15분 동안 140℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모늄 ( $d=0.88$ )을 포함함]과 아세토니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질은, 용출제로서, 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 10%의 메탄올을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 무색 고체 (0.013 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $DMSO-d_6$ ) 1.48 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.71 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  478.

출발 물질로서 사용되는 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산을 하기와 같이 제조하였다:

건조 메틸렌 클로라이드 (2 ml) 중 삼브롬화붕소 (0.85 ml)의 용액은, 0℃로 냉각시킨 건조 메틸렌 클로라이드 (20 ml) 중 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산 (0.51 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 메탄올 (7 ml)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 증발시켰다. 메탄올 (2 ml)을 잔류물에 첨가하고, 이 용액을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 미분화하고 이 혼합물을 여과하였다. 여과액을 증발시키고 잔류물을 아세토니트릴 하에 미분화하였다. 생성된 고체를 여과로 분리하고, 아세토니트릴로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산 (0.064 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $DMSO-d_6$ ) 6.86-6.98 (m, 3H), 8.07 (s, 2H), 9.47 (s, 1H).

출발 물질로서 사용되는 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

염화제1주석 이수화물 (12 g)을 에틸 아세테이트 (220 ml) 중 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-니트로페닐)피리미딘 (4.27 g)의 교반 현탁물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반시키고 60℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 수성 수산화암모늄 ( $d=0.88$ ; 60 ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반시킨 후 에틸 아세테이트 층을 가만히 따라서 제거하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물은 용출제로서 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 30%의 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-(3-아미노페닐)-2-클로로-6-모르폴리노피리미딘을 고체 (1.29 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $DMSO-d_6$ ) 3.69 (s, 8H), 5.26 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (t, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  291.

디이소프로필에틸아민 (1.07 g)을 N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산 (1.23 g), 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (2.04 g) 및 DMA (20 ml)의 교반 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반시켰다. 4-(3-아미노페닐)-2-클로로-6-모르폴리노피리미딘 (1.2 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 이 용액을 증발시키고, 잔류물을 '이소루트 SCX-3' 컬럼 (50 g)을 사용하여 역상 실리카 상으로 흡착시키고, 5분 동안 정치시켰다. 컬럼을 처음에 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 10:1 혼합물로 용출시켰다. 이렇게 하여 4-{3-[N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일카르보닐아미노]페닐}-2-클로로-6-모르폴리노피리미딘 (0.52 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $CDCl_3$ ) 1.41 (s, 9H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.81-1.9 (m, 1H), 1.99-

2.06 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.43-3.84 (m, HH), 6.7 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H). 그 후, 컬럼을 7M 메탄올 암모니아 용액으로 용출시켰다. 이렇게 하여 2-클로로-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘을 고체 (0.52 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl<sub>3</sub>) 1.69-1.82 (m, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, HH), 6.75 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

## 실시예 6

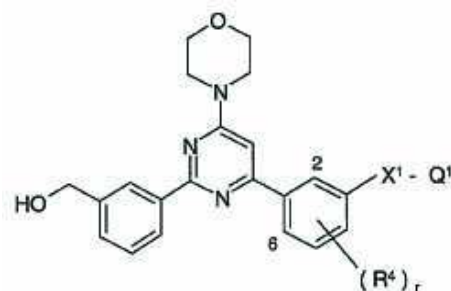
### 2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

4-{3-[N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일카르보닐아미노]페닐}-2-클로로-6-모르폴리노피리미딘 (0.05 g), 3-히드록시페닐보론산 (0.0275 g), 플루오르화세슘 (0.03 g), 메틸렌 클로라이드와의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II)의 1:1 착체 (0.004 g), 및 메탄올 (2 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉된 유리 튜브 내에 두고 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, (이전에 메탄올로 평형시킨) '이소루트 SCX3' 컬럼에 첨가하였다. 컬럼을 처음에 메탄올로, 이어서 7M 메탄올 암모니아 용액으로 용출시켰다. 이렇게 하여 4-{3-[N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일카르보닐아미노]페닐}-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘의 샘플을 얻고, 이를 메틸렌 클로라이드 (1.5 ml)에 용해시키고 주위 온도에서 30분 동안 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)으로 처리하였다. 용매 및 여분의 트리플루오로아세트산을 증발시키고, 생성된 잔류물은, 용출제로서, 물 [0.1%의 트리플루오로아세트산을 포함함]과 아세트니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질은, 처음에 메탄올, 그리고 그 후 7 M의 메탄올 암모니아 용액을 용출제로 사용하여 '이소루트 SCX-3' 역상 실리카 컬럼 (10 g)에 통과시켰다. 이렇게 얻어진 물질을 디에틸 에테르 하에 미분화하였다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 표제 화합물 (0.02 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H<sup>+</sup> 460; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 1.1분.

## 실시예 7

실시예 1에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 4-(3-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 적절한 카르복실산과 반응시켜 표 III에 기술되어 있는 화합물을 생성하였다. 달리 나타내지 않는 한, 카르복실산 중의 일차 및 이차 아미노기는 N-tert-부톡시카르보닐기로 보호하고, 상기 N-tert-부톡시카르보닐기는 실시예 1 내에 기술되어 있는 바와 같이 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거하였다.

[표 III]



| 번호 및 각주 | (R <sup>4</sup> ) <sub>r</sub> | X <sup>1</sup> -Q <sup>1</sup> |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|
| [1]     | 6-플루오로                         | 피페리딘-3-일카르보닐아미노                |
| [2]     | 6-플루오로                         | 2-피페리딘-4-일옥시아세트아미노             |
| [3]     | 4-플루오로                         | 피페리딘-3-일카르보닐아미노                |
| [4]     | 4-메틸                           | 피페리딘-4-일카르보닐아미노                |

각주: 이 생성물들에서는 하기에 나타낸 특징적인 데이터가 생성되었다.

[1] N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.32-1.47 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.0-3.08 (m, 1H), 3.76 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.83- 7.91 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.3-8.39 (m, 2H), 10.14 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 492.

출발 물질로서 사용되는 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.31 g), 3-아미노-6-플루오로페닐보론산 (0.185 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.017 g), 탄산나트륨 (0.424 g)의 포화 수용액 및 1,4-디옥산 (16 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉된 유리 튜브 내에 두고, 마이크로파 방사를 이용하여 15분 동안 120℃로 가열하였다. 3-아미노-6-플루오로페닐보론산의 두 번째 부분 (0.185 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 절차를 이용하여 140℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 100%의 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 고체 (0.343 g)로 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3.67-3.78 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

[2] 2-[N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일옥시]아세트산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.28-1.44 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 522.

[3] NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> & CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 1.68-1.77 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.9-3.38 (m, 5H), 3.71-3.83 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.3-8.34 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.66 (d, 1H); 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 492.

출발 물질로서 사용되는 4-(3-아미노-4-플루오로페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘은, 상기 각주 [1]에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여 3-아미노-4-플루오로페닐보론산과 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘의 반응에 의해 제조하였다. 필요한 출발 물질에서는 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3.77 (s, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.23-5.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

[4] N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 448; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.14분.

출발 물질로서 사용되는 4-(3-아미노-4-메틸페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘은, 상기 각주 [1]에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여 3-아미노-4-메틸페닐보론산과 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘의 반응에 의해 제조하였다. 필요한 출발 물질에서는 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 377.

## 실시예 8

### 2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노-4-(6-플루오로-3-피페리딘-3-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

실시예 1에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.153 g)을 N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산 (0.107 g)과 반응시키고, 생성된 생성물을 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 이렇게 하여 표제 화합물 (0.138 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)

1.86 (브로드 (broad) 피크, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.85 (브로드 피크, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.75 (s, 8H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  478.

출발 물질로서 사용되는 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시[ $\rho$ ]henyl)-6-모르폴리노피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

최소 부피의 증류수 중 탄산나트륨 (1.89 g)의 용액을 질소 분위기 하에 2,4-디클로로-6-모르폴리노피리미딘 (1.04 g), 3-히드록시페닐보론산 (0.472 g) 및 1,4-디옥산 (40 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.111 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반시키고 질소 분위기 하에 4시간 동안 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 조 생성물은 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 30%의 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-클로로-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 고체 (0.38 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.70(t, 8H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 9.6 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  292.

최소 부피의 증류수 중 탄산나트륨 (0.16 g)의 용액을 질소 분위기 하에 4-클로로-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.107 g), 3-아미노-6-플루오로페닐보론산 (0.071 g) 및 1,4-디옥산 (2 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.015 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉된 유리 튜브 내에 두고, 마이크로파 방사를 이용하여 15분 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 조 생성물을 증가하는 극성 구배의 메틸렌 클로라이드 중 0% 내지 100%의 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 고체 (0.076 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.74 (m, 8H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 9.48 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  367.

## 실시예 9

### 4-[6-플루오로-3-(피페라진-1-일카르보닐아미노)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘

질소 분위기 하에, 4-(3-아미노-6-플루오로페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.06 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.054 ml)을 건조 디옥산 (2 ml) 중 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.03 g)의 교반 용액에 다시 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반시켰다. tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.057 g)를 첨가하고 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 트리플루오로아세트산 (1 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (1 ml)를 잔류물에 첨가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 20분 동안 교반시켰다. 혼합물을 증발시키고, 조 생성물은, 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모늄 (d=0.88)을 포함함]과 아세트니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제용 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질을 메탄올로 처리하고, 이 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 생성된 물질을 디에틸 에테르 하에 미분화하여 고체를 생성하고, 이를 단리하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 이렇게 하여 표제 화합물 (0.017 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.61-2.1 A (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.75 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.25 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  493.

## 실시예 10

### 2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노-4-(3-피페라진-1-일카르보닐아미노페닐)피리미딘

실시예 9에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여, 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트를 4-(3-아미노페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트와 반응시켰다. 생성된 생성물을 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 33%의 수율로 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.7-2.75 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.73-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 1.19-1. S3 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.6 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  475.

### 실시예 11

#### 2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[3-(N-메틸-N-피페리딘-4-일카르보닐아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘

THF (0.5 ml) 중 벤질 4-(클로로카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.114 g)의 용액을 THF (1.5 ml) 중 디이소프로필에틸아민 (0.076 ml) 및 2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[3-(N-메틸아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘 (0.102 g)의 용액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 용출제로서 증가하는 극성 용매 혼합물 구배의 이소헥산 및 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 4-{3-[N-(1-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일카르보닐)-N-메틸아미노]페닐}-2-(3-히드록시페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 얻었다; 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  622; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.57분.

이렇게 얻어진 오일과 트리플루오로아세트산 (2 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물은, 용출제로서 0.1% 수성 수산화암모늄 및 아세트니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 정제 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 오일 (0.04 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 1.61 (s, 4H), 2.22-2.43 (m, 4H), 2.88-3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.72-3.9 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.6-7.69 (m, 1H), 8.22-8.3 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 8.43 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  488; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.33분.

출발 물질로서 사용되는 2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[3-(N-메틸아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

15분의 기간 동안, tert-부틸 N-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트 (0.459 g), 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.366 g), 탄산나트륨 (0.51 g), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.07 g), 물 (3 ml) 및 1,4-디옥산 (12 ml)의 혼합물 - 이는, 유리 튜브 내에 두었음 - 에 질소 기체를 통과시켰다. 유리 튜브의 뚜껑을 덮고 혼합물을 15분 동안 마이크로파 방사를 이용하여 130°C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과시키고 잔류물을 DMF로 행구었다. 여과액을 혼합하고 적은 부피로 농축시켰다. 물 (20 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 미분화로 고체를 생성하고, 이를 여과로 수집하고, 물, 메탄올 및 디에틸 에테르로 다시 행구고 건조시켰다. 이렇게 하여 4-[3-(N-tert-부톡시카르보닐아미노)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 고무 (0.165 g)로서 얻었다; 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  463; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.62분.

질소 분위기 하에, 수소화알루미늄리튬 (THF 중 1 M 용액; 2.16 ml)을 4-[3-(N-tert-부톡시카르보닐아미노)-페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.167 g) 및 THF (4 ml)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 이렇게 하여 얻은 혼합물을 교반시키고 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음에서 냉각시키고 포화 황산나트륨 수용액으로 킨칭하였다. 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하고 유기 상층액을 가만히 따라 내었다. 수성 층을 에틸 아세테이트를 이용하여 가만히 따름에 의해 2회 행구었다. 합한 에틸 아세테이트 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이렇게 하여 2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[3-(N-메틸아미노)페닐]-6-모르폴리노피리미딘을 고무 (0.14 g)로서 얻었다; 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  377; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.21분.

### 실시예 12

#### 2-(3-히드록시메틸페닐)-4-[4-(N-메틸카르바모일)페닐]-6-모르폴리노피리미딘

4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.031 g), 4-(N-메틸카르바모일)페닐보론산 (0.02 g), 플루오르화세슘 (0.038 g), 메틸렌 클로라이드 와의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 1:1 착체 (1.6 mg), 및 메탄올 (2 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉된 유리 튜브 내에 두고 140°C로 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 물 하에 미분화하였다. 생성된 고체를 단리하고, 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모

늄 ( $d=0.88$ )을 포함함]과 아세토니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 고체 (8.6 mg)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.83 (d, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.34-8.4 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H); 질량 스펙트럼:  $\text{M} + \text{H}^+$  405.

### 실시예 13

#### 4-(3-카르바모일페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘

실시예 12에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 3-카르바모일페닐보론산과 반응시켜 표제 화합물을 23%의 수율로 생성하였다; 질량 스펙트럼:  $\text{M} + \text{H}^+$  391; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.53분.

### 실시예 14

#### 4-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐]-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘

실시예 12에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐보론산과 반응시켜 표제 화합물을 31%의 수율로 생성하였다; 질량 스펙트럼:  $\text{M} + \text{H}^+$  419; HPLC: 방법 B1, 체류 시간 1.55분.

### 실시예 15

#### 4-(3-[4-(아미노메틸)피페리딘-1-일카르보닐]페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘

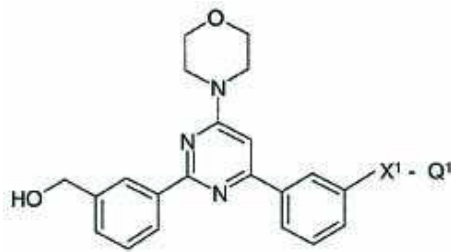
디이소프로필에틸아민 (0.038 ml)을 4-(3-카르복시페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.039 g), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.038 g) 및 DMF (0.3 ml)의 교반 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1분 동안 초음파로 처리하였다. DMF (0.2 ml) 중 4-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)피페리딘 (0.032 g)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1분 동안 초음파로 처리하고 주위 온도에서 16시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 트리플루오로아세트산 (2 ml), 메틸렌 클로라이드 (2 ml) 및 물 (0.5 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 생성된 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에탄올에 용해시키고 용액을 증발시켰다. 잔류물을 DMF (4.4 ml)에 용해시키고, 몇 드롭의 수성 수산화암모늄을 첨가하여 염기화하였다. 이 혼합물을 여과시키고 여과액을 용출제로서 물 [1%의 수성 수산화암모늄 ( $d=0.88$ )을 포함함]과 아세토니트릴의 감소하는 극성의 혼합물을 사용하여 워터스 '엑스테라' 정제 역상 컬럼 (5미크론의 실리카, 19 mm의 직경, 100 mm의 길이)를 사용하여 HPLC로 정제하였다. 이렇게 하여 표제 화합물을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.02-1.14 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.9-2.97 (m, 2H), 3.16-3.2 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.23-5.3 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.57 (t, 1H), 8.67 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $\text{M} + \text{H}^+$  488; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 3.72분.

출발 물질로서 사용되는 4-(3-카르복시페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘을 하기와 같이 제조하였다:

물 (10 ml) 중 탄산나트륨 (0.848 g)의 용액을 4-클로로-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.612 g), 3-카르복시페닐보론산 (0.332 g) 및 1,4-디옥산 (25 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 퍼징하고 (purged), 교반시키고 50°C로 가열하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.046 g)을 첨가하고 교반 혼합물을 질소 분위기 하에 20분 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 이 혼합물을 증발시켰다. 에틸 아세테이트, 이어서 물 함유 아세트산을 잔류물에 첨가하였다. 생성된 현탁물을 여과로 분리하고 이를 다시 디에틸 에테르와 메탄올의 9:1 혼합물 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 이렇게 얻어진 고체를 건조시켰다. 이렇게 하여 4-(3-카르복시페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노피리미딘 (0.483 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.71-3.88 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.81 (s, 1H); 질량 스펙트럼:  $\text{M} + \text{H}^+$  392.

**실시예 16**

실시예 15에 기술되어 있는 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-(3-카르복시페닐)-2-(3-히드록시메틸페닐)-6-모르폴리노 피리미딘을 적절한 아민과 반응시켜 표 IV에 기술되어 있는 화합물을 생성하였다. 달리 나타내지 않는 한, 아민 중의 추가의 일차 또는 이차 아미노기(아미드기의 일부를 형성하는 아미노기 이외의 것)를 N-tert-부톡시카르보닐기로 보호하고, 상기 N-tert-부톡시카르보닐기는 실시예 15 내에 기술되어 있는 바와 같이 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거하였다. 그러한 추가의 일차 또는 이차 아미노기가 전혀 존재하지 않을 경우, 실시예 15 내에 기술되어 있는 트리플루오로아세트산을 이용한 처리 절차는 생략하였다.

**[표 IV]**

| 번호 및 각주 | X <sup>1</sup> | Q <sup>1</sup>      |
|---------|----------------|---------------------|
| [1]     | CONH           | 에틸                  |
| [2]     | CONH           | 이소프로필               |
| [3]     | CON(Me)        | 이소프로필               |
| [4]     | CONH           | 프로필                 |
| [5]     | CONH           | 시클로부틸               |
| [6]     | CONH           | 시클로펜트-3-엔-1-일       |
| [7]     | CONH           | 알릴                  |
| [8]     | CONH           | 시클로프로필메틸            |
| [9]     | CONH           | 테트라히드로피란-4-일        |
| [10]    | CONH           | 2-에톡시에틸             |
| [11]    | CONH           | 3-에톡시프로필            |
| [12]    | CONH           | 시아노메틸               |
| [13]    | CON(Me)        | 시아노메틸               |
| [14]    | CON(Et)        | 2-시아노에틸             |
| [15]    | CONH           | 1-시아노-1-메틸에틸        |
| [16]    | CONH           | 5-시아노펜틸             |
| [17]    | CONH           | 2-메틸술폰에틸            |
| [18]    | CONH           | 카르바모일메틸             |
| [19]    | CONH           | 1-카르바모일메틸           |
| [20]    | CONH           | N-메틸카르바모일메틸         |
| [21]    | CONH           | N-이소프로필카르바모일메틸      |
| [22]    | CON(Me)        | N,N-디메틸카르바모일메틸      |
| [23]    | CONH           | 2-카르바모일메틸           |
| [24]    | CONH           | 피발로일메틸              |
| [25]    | CONH           | 4-(N,N-디메틸아미노)부틸    |
| [26]    | CONH           | 3-메톡시카르보닐프로필        |
| [27]    | CONH           | 4-(아미노메틸)페닐         |
| [28]    | CONH           | 4-아미노벤질             |
| [29]    | CONH           | (2R)-테트라히드로푸란-2-일메틸 |
| [30]    | CON(Me)        | 테트라히드로푸란-2-일메틸      |
| [31]    | CON(Me)        | 1,3-디옥솔란-2-일메틸      |

|      |         |                |
|------|---------|----------------|
| [32] | CONH    | 1,4-디옥산-2-일메틸  |
| [33] | CONH    | 5-메틸이속사졸-3-일메틸 |
| [34] | CONH    | 1H-이미다졸-2-일메틸  |
| [35] | CON(Me) | 1H-이미다졸-2-일메틸  |

| 번호 및 각주 | X <sup>1</sup> | Q <sup>1</sup>             |
|---------|----------------|----------------------------|
| [36]    | CONH           | 2-(1H-이미다졸-4-일)에틸          |
| [37]    | CONH           | 2-(1H-이미다졸-1-일)에틸          |
| [38]    | CONH           | 피리딘-3-일메틸                  |
| [39]    | CON(Me)        | 피리딘-2-일메틸                  |
| [40]    | CON(Me)        | 피리딘-4-일메틸                  |
| [41]    | CONH           | 2-피리딘-4-일메틸                |
| [42]    | CONH           | 5-메틸피라진-2-일메틸              |
| [43]    | CO             | 4-아미노피페리딘-1-일              |
| [44]    | CO             | 3-시아노메틸피페리딘-1-일            |
| [45]    | CO             | (2R)-2-카르바모일피롤리딘-1-일       |
| [46]    | CO             | (2S)-2-카르바모일피롤리딘-1-일       |
| [47]    | CO             | (2S)-2-메톡시메틸피롤리딘-1-일       |
| [48]    | CO             | 3-옥소피페라진-1-일               |
| [49]    | CO             | 5-옥소-1,4-디아제판-1-일          |
| [50]    | CO             | 4-(1-메틸피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일 |

각주: 이 생성물들에서는 하기에 나타내어져 있는 특징적인 데이터가 생성되었다.

- [1] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 419; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.72분.
- [2] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 433; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.1분.
- [3] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 447; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.9분.
- [4] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 433 ; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 2.11분.
- [5] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 445 ; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 2.11분.
- [6] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 457; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 2.23분.
- [7] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 431; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.8분.
- [8] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 445; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.17분.
- [9] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 475; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 1.92분.
- [10] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 463; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.76분.
- [11] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 477; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.83분.
- [12] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 430; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 1.97분.
- [13] 질량 스펙트럼: M+ H<sup>+</sup> 444; HPLC: 방법 A1. 체류 시간 2.03분.

[14] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  472; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.06분.

[15] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  458; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.13분.

[16] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  486; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.1분.

[17] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 3.08 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.70-3.88 (m, 10H), 4.61 (d, 2H), 5.3 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.68 (t, 1H), 8.91 (t, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  497.

[18] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 3.72-3.92 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.85-8.92 (m, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  448.

[19] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  462; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.68분.

[20] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  462; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.66분.

[21] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 1.09 (d, 6H), 3.78-3.92 (m, 1 1H), 4.61 (s, 2H), 5.3 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.0-8.04 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.70 (t, 1H), 8.83 (t, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  490.

[22] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  490; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.76분.

[23] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 2.41 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.36-8.4 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.63-8.71 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  462.

[24] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  489; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.29분.

[25] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 1.43-1.53 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 3.74-3.8 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.35-8.46 (m, 3H), 8.63-8.68 (m, 2H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  490.

[26] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 2.38-2.46 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.6 (d, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.59-8.67 (m, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  491.

[27] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  496; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.46분.

[28] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  496; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.78분.

[29] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  475 ; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 2.74분.

[30] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  489; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.04분.

[31] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  491 ; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 1.98분.

[32] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  491; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.88분.

[33] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  486; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 2.1분.

[34] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  471 ; HPLC: 방법 A1 , 체류 시간 2.34분.

[35] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 2.96 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.49 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.3 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.5 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 8.32-8.46 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 12.06 (d, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  485.

[36] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  485; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.83분.

[37] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  485; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.45분.

[38] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  482; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.69분.

[39] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  496; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.99분.

[40] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 2.92-3.05 (m, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.18-7.72 (m, 7H), 8.24-8.65 (m, 6H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  496.

[41] NMR 스펙트럼: (DMSO- $d_6$ ) 2.88-2.98 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.73-3.92 (m, 8H), 4.59-4.65 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H); 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  496.

[42] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  497; HPLC: 방법 A3, 체류 시간 1.88분.

[43] 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  474; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.99분.

[44] 제법이 국제 공보 제WO 01/85714호에 기술되어 있는 3-시아노메틸피페리딘을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  498; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.1분.

[45] (2R)-2-카르바모일피롤리딘을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  488; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.2분.

[46] (2S)-2-카르바모일피롤리딘 (L-프롤린아미드)을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  488; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.2분.

[47] (2S)-2-메톡시메틸피롤리딘을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  489; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.13분.

[48] 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  474; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.64분.

[49] 5-옥소-1,4-디아제판을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  488; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 1.64분.

[50] 4-(1-메틸피페리딘-4-일메틸)피페라진을 출발 물질로 사용하였다. 생성물에서 하기의 특징적인 데이터가 생성되었다: - 질량 스펙트럼:  $M+H^+$  571; HPLC: 방법 A1, 체류 시간 2.76분 .